

T. C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAKIRKÖY DR SADI KONUK  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

MİSSED ABORTUS GEBELİKLERİNİN VAKUM ASPİRASYON İLE  
SONLANDIRILMASINDA VAGİNAL MİSOPROSTOL  
UYGULANMASININ SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Op. Dr. LEVENT YAŞAR

Dr. SEDAT AKGÖL

İSTANBUL – 2010

## TEŞEKKÜR

Hastanemizde huzurlu bir çalışma ortamı oluşturan, hiçbir zaman desteğini bizden esirgemeyen başhekim sayın Dr.Zafer Çukurova'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin tecrübe ve bilgilerini bana aktaran, disiplinli çalışmayı, dikkatli ve ilkeli olmayı öğreten değerli hocalarım sayın Doç.Dr. Kadir Savan'a, Doç.Dr. Can Tüfekçi'ye ve şef vekilimiz Op. Dr. Levent Yaşar'a; rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm kliniklerin şeflerine; asistanlık eğitimime katkılarından dolayı başasistanlarımız Op.Dr. Murat Ekin'e, Op.Dr. Atilla Çankaya'ya, uzmanlarımız Op.Dr.İsa Aykut Özdemir'e, Op.Dr. Mehmet Can Keven'e, Op.Dr. Nadire Sevda İdil'e, Op.Dr. Serpil Telci'ye Op.Dr. Kemal Solak'a, Op.Dr. Neriman Başak Baksu'ya

Asistanlık eğitimim süresinde beraber çalıştığım dostluklarını, bilgi ve becerilerini, deneyimlerini paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarımız boyunca sürekli bizimle beraber olan, yardımlarını bizden esirgemeyen doğumhane, servis ve poliklinik hemşire ve personeline,

Yaşamım boyunca bana destek olan, maddi, manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgi ve ilgilerini esirgemeyen sevgili aileme,

Hayatımı beraber geçirmekten onur duyduğum hayat arkadaşım Gülşah Erdur'a yaşattıkları her an için teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Sedat Akgöl

# İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL VE METOD.....	60
BULGULAR.....	63
TARTIŞMA.....	81
SONUÇ.....	88
TÜRKÇE ÖZET.....	89
İNGİLİZCE ÖZET.....	90
KISALTMALAR.....	91
KAYNAKLAR.....	93

## GİRİŞ VE AMAÇ

Sporadik düşükler gebelikte sık rastlanan bir komplikasyondur. Son menstruasyon tarihinden itibaren, klinik olarak fark edilen gebeliklerde düşük oranı % 15 dir. Doğal seleksiyonun bir süreci olarak düşünüldüğünde spontan abortuslar, insan neslini koruyan bir araç rolü oynamaktadır. Böylece canlı doğan infantlardaki kromozom anomalisi oranı düşük olmaktadır (1,2). Erken ve spontan gebelik kayıpları sık karşılaşılan jinekolojik problemlerdir.

Erken gebeliğin tanısı ve gelişiminin belgelenmesindeki olanakların artması spontan gebelik kayıplarının sık görüldüğünü göstermiştir. İnsan gebeliklerinin yaklaşık % 70'i canlılık kazanamaz ve tahminen %50'si geciken ilk menstruasyondan önce kaybedilir(3). Yani spontan gebelik kaybı gebeliğin en sık rastlanan komplikasyonudur. Gelişen teknoloji, transvaginal ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması, hassas HCG kitlerinin kullanılması ile erken gebelik kayıpları, fizyolojik kanama, ektopik gebelik ve trofoblastik hastalıktan ayırtedilebilmektedir. Bazı spontan abortus vakalarında etyoloji çok açık iken, bazılarında belli değildir. Spontan gebelik kayıplarının olası nedenleri arasında patolojik ovum, embriyonik anomaliler, kromozomal anomaliler, ileri maternal yaş, uterin anomaliler, intrauterin araç, teratojenler, maternal hastalık, plasental anomaliler, aşırı maternal travma sayılabilir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde araştırmaya başlamak için kesin kriterler ve özel bir düşük sayısı yoktur. Bu konudaki karar kişiselleştirilmeli ve kadının yaşı, çiftin anksiyete düzeyi, kişisel ve ailesel öykü gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Dünyanın bir çok yerinde ücret, zaman ve uygulama kolaylığı dikkate alındığında ilk trimester gebeliklerin sonlandırılmasında, manuel vakum aspirasyon en sık kullanılan yöntemdir. Manuel vakum aspirasyon öncesi uygulanan servikal dilatasyon , bu mudahalenin en önemli basamağını oluşturur (4). Serviksin mekanik dilatasyonu yapılması durumunda karşılaşılan en sık komplikasyon uterin perforasyondur . uygunsuz servikal dilatasyon sonucu oluşan diğer komplikasyonlar sırasıyla servikal laserasyon , servikal rüptür , inkomplet boşaltma , enfeksiyon ve aşırı kanamadır . Serviksi olgunlaştırıcı ajanların kullanılması komplikasyon riskini azaltır (5,6) .

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin %50'sinde bir neden bulunamayacaktır. Bununla birlikte spontan abortus etyolojisinde suçlanan uterin anomaliler, özellikle

tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftlerin değerlendirilmesinde histerosalpingografi veya ofis histeroskopi ile araştırılması ve düzeltilebilecek bir anomali bulunursa cerrahi ile tedavisi gerekmektedir.(7,8 )

Biz ilk trimester missed abortuslarda küretaj sonrası ofis histeroskopi yaparak, vakum aspirasyon öncesi servikal dilatasyon ve terminasyon için vaginal misoprostol kullanımının etkinliği ve abortus etiyolojisinde konjenital ve akkiz uterin anomalilerinin dağılımını araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

Erken gebelik kaybı, mekanik yada farmakolojik girişim olmaksızın, gebeliğin 20. haftadan önce sonlanmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. 1977 yılından önce düşük tarifi, 28. haftadan önce sonlanan gebelikler için kullanılırdı. 1977 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir. Abortuslar çeşitli şekillerde sınıflanabilir;

### A )Oluş zamanlarına göre:

1 ) *Subklinik abortus (Belirlenemeyen abortus)*: Burada olay fekdasyondan hemen sonraki günlerde gerçekleşir. Bu nedenle kadın gebe kaldığını fark etmez. Sonuçta, ya zamanında bir menstrüel kanama, veya birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile gebelik sonlanır.

2) *Erken abortus*: 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır. Düşüklerin %80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bunların en az yarısına kromozomal anomaliler yol açmaktadır. Bundan sonra düşük oranlarında hızlı bir düşüş olur (9).

3 ) *Geç abortus*: 13-20 haftalar arasında oluşan abortuslardır

### B ) Oluş şekillerine göre:

1 ) **Spontan abortuslar**: Mekanik yada farmakolojik müdahale ve zorlama olmadan gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasıdır. Kadın yaşı arttıkça spontan abortus riski artar. Klinik olarak saptanmış gebeliği olan 20 yaşından küçük kadınlarda spontan düşük oranı %12 iken 40 yaşın üzerindeki kadınlarda bu oran %26 dır (10).

2) **Zorlanmış (provake) abortuslar**: Kendi aralarında ikiye ayrılır.

a) *Medikal abortus (Terapötik abortus)*: Tıbbi endikasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasıdır. Maternal ağır sistemik hastalıklar, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, gebelik psikozu, sarılık, kanser veya fetusda anomali tespit edilmişse, gebelikte teratojenik ilaç kullanılmışsa, özellikle ilk üç ayda TORCH enfeksiyonu geçirilmişse, genetik hastalık tespit edilmişse, pelvise aşırı radyasyon uygulanmışsa, fenilketonuri-galaktozemi gibi doğuştan metabolik hastalıklar varsa, medikal abortus yaptırılır. 1987 yılında ACOG terapötik abortusun şu durumlarda uygun olduğunu belirtti (11);

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

b) *İstemli (Kriminal, Elektif ) Abortuslar:* Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı ‘nüfus planlamasına dair kanun’ ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir. 10. gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir. Şahsın kendisi veya bakaları tarafından paramedikal aletler kullanılarak düşük yaptırılarak (kriminal abortus), genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi ile sonuçlanan düşük şekline ise septik düşük denilir (12).

#### **Abortus insidansı:**

Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15’si 4 ile 20. gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlanır. Ne var ki klinik olarak fark edilen ve fark edilmeyen gebelikleri de hesaba kattığımızda, gerçek erken gebelik kaybı oranları yaşa bağlı olarak 2 ile 4 kat daha fazladır. Hassas insan koryonik gonadotropin (hCG) kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı % 31 olarak bulunmuştur (13). Çeşitli çalışmalar spontan abortus oranlarının önceki obstetrik öykü ile değiştiğini göstermiştir (14,15,16). İlk gebelikleri elektif olarak sonlandırılan ve son gebeliği başarılı bir gebelik olan kadınların spontan abortus riski nispeten düşüktür (%4-6). Aksine, önceki gebeliği kayıp ile sonuçlanan kadınların gelecek gebeliklerindeki düşük riski (%19-24) çok daha fazladır. Klinik olarak fark edilmiş iki kayıp takip eden gebelikteki abortus riski %24, üç kayıptan sonra %30, 4 kayıptan sonra %40-50 olarak hesaplanmıştır (14). Bu bilgiler tekrarlayan gebelik kayıpları ve tedavisi hakkında klinik çalışma yapmayı güçleştirir. Çünkü, önerilen herhangi bir tedavi girişiminin etkinliğini gösterebilmek için, çok geniş hasta gruplarında çalışma yapmak gerekir (7). Geçmişteki obstetrik öyküsünden bağımsız olarak, klinik olarak tanınmış spontan gebelik kaybı riski yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaşın altındaki kadınlarda risk %7-15 iken, 35-40 yaş arası risk %17-28 dir. 40 yaş sonrası kadınlarda risk %34-52 dir (17-19). Eğer tanımlanmış ve fark edilmeyen gebelik kayıpları göz önüne alınırsa, 40 yaş üstü kadınlardaki gebelik kaybı %75’e ulaşır veya geçer.

**Patoloji:**

Abortus aslında düşük mahsülüne verilen addır. Düşük olayına ise abortion denir. Desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokularda nekrotik değişiklikler genellikle abortusa eşlik eden durumlardır. Gebelik ürünü kısmen veya tamamen desidua basalisten ayrılır ve böylece uterus yabancı cisimi atmak için kontraksiyonlara başlar. Kесе açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış masere bir fetusu çevrelediği görülür ya da kese içinde görülebilir bir fetus olmayabilir ve buna da blighted ovum denir. Kan (breus) molü yada carneous mol, ovum etrafına olan kanama sonucunda pıhtılaşmış kandan bir kapsülle çevrili ovumdur. Kapsül değişken kalınlıktadır ve dejenere koryonik villus her yanına dağılmıştır. İçindeki küçük, sıvı içeren boşluk, eski kan pıhtısının kalın duvarlarıyla komprese olmuş ve bozulmuş görünür. Spontan abortusların çok büyük bir bölümü, embriyonun ölümünden sonraki ilk 1-3. haftalar arasında gerçekleşir. Geç abortuslarda çeşitli sonuçlar olasıdır. Tutulan fetus yumuşamaya uğrayabilir. Kafatasının kemikleri kollabe olur ve abdomen kanla bulaşık sıvıyla distandü olur. Deri yumuşar ve in utero olarak ya da en hafif bir dokunuşta, geride bir koryum bırakarak dökülür. Fetusun rengi mat kırmızı bir renge dönüşür. İç organlar dejenere olur ve nekroza uğrar. Fetus kendisi ile komprese olduğunda ve bir fetus compressus oluşturmak üzere kurduğunda amniyotik sıvı absorbe edilebilir. Bazen fetus en sonunda o kadar kuru ve komprese hale gelir ki parşömene benzer ve fetus papyraceous olarak adlandırılır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır.

**ABORTUS TEŞHİSİ:**

Tanıda öncelikle yapılması gereken dikkatli bir öykü almaktır. Son adet tarihi özellikle sorgulanmalı ve adet düzeni mutlak sorulmalıdır. Çoğu kez hastalar sekonder bir amenore sonrası olan vaginal kanama şikayeti ile başvururlar. Bu hastaların ayırıcı tanısında olası servikal polipler, vajinit, servikal karsinom, gestasyonel trofoblastik hastalık, ektopik gebelik, alt genital traktüs travmaları ve yabancı cisim düşünülmelidir. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre leke tarzında, bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Abortus olayının ilerleyişine göre düşen parça öyküsü alınabilir. Eğer gebelik önceden biliniyorsa gebelikte yapılan muayene ve laboratuvar bulguları sorgulanmalıdır. Pelvik muayenenin zorlamadan ve kolay bir biçimde yapılması gerekir. Önce spekulum ile kanamanın nereden olduğu (uterus kavitesi, serviks portio vaginalisi, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı ve abort materyalinin kavite dışına atılıp atılmadığı anlaşılır. Tuşe muayenesiyle de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvamı ve hassasiyet varlığı araştırılır. Ultrasonografi, erken gebelik kayıplarının tanısında en çok bilgi

veren ve ayırıcı tanı yapmayı sağlayan basit ve ucuz bir tanı aracıdır. İlk trimester kanamalarının değerlendirilmesinde temel bir role sahiptir. Çünkü gebeliğin intrauterin olup olmadığı; intrauterin ise, embriyonun canlı olup olmadığını en kısa yoldan gösteren yöntemdir. İntrauterin gebeliğin en erken bulgusu, endometrial kavite içinde eksantrik olarak yerleşmiş, kalın ekojenik bir halkayla çevrili küçük bir sıvı boşluğu ve gestasyonel sac'tır. Endovaginal transducerlerle donatılmış modern sonografik aletler ile gestasyonel kese tesbit edilebildiğinde gebelik yaklaşık olarak son normal menstruasyon perioduna göre 4 hafta ve 3 günlük ve ortalama gestasyonel sac çapı sadece 2-3 mm.dir (20,21). Erken embriyonik yapılar genellikle gestasyonel kese yaklaşık 10 mm ortalama sac çapına ulaşınca kadar görülmez ve sürekli olarak görülebilmesi için 15 mm ortalama çapa ulaşması gerekmektedir.

Görülen bu ilk yapı, gelişen amniotik kese ve yolk sac kombinasyonudur. Embriyo ultrasonografik olarak 2-3.9 mm'lik CRL varken görülebilir ve bu menstrual yaşa göre 30-40 gün arasıyla uyumludur. Tüm yaşayan embriyolarda CRL 5mm'ye ulaştığı zaman kardiyak pulsasyon görülebilir. Bu zamanda ortalama kese çapı 15-18 mm ve menstruel yaş 6.5 haftadır (22). Erken gebelikte yapılan USG fetal tehlikeyi veya gerçekleşmek üzere olan fetal kaybı gösteren bulguları ortaya çıkarabilir. Bu bulgular arasında şunlar vardır(23):

- Fetal gelişmede bozulma ve fetal kalp atımlarının yokluğu özellikle daha önce gelişim ve kardiyak aktivite sonografik olarak belirlenmişse %100 fetal kayıp ile ilişkilidir.
- Azalmış amniyotik sıvı (gestasyonel kese büyüklüğünün azlığı ile anlaşılır) %94 spontan abortus hızı ile ilişkilidir.
- Ortalama kese çapı ile CRL'nin farkının >5mm olması %80 spontan kayıp ile ilişkilidir. Ortalama kese çapı >25 mm iken, embriyonun yokluğu %45 abortus hızı ile ilişkilidir.
- İntrauterin hematoma varlığı yaklaşık %25lik abortus insidansı ile ilişkilidir. HCG sınıtrotrofoblastlarda üretilen bir glikoproteindir. HCG'nin ikiye katlanma zamanı gestasyonel yaşla korelasyon gösterir. İlk 6 haftalık amenore boyunca serum hCG seviyesi eksponansiyonel olarak artar. Bu dönem zarfında başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak hCG'nin ikiye katlanma zamanı kısmen sabittir. 48 saatten fazla bir zaman zarfında hCG'deki %66 lık bir artış %85 güven seviyesi ile viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır (24). Serum progesteronu, hCG seviyelerine bakılma ve ultrasonografi yapma imkanı olmayan yerlerde, normal ve anormal gebeliklerin öngörülmesinde kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri kuvvetle anormal gebeliği düşündürür. Fakat prediktivitesi %100 değildir. Serum progesteron seviyesi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür. Bu nedenle serum progesteron düzeyi tek başına nonviable gebelik belirlenmesinde kullanılamaz (25).

### **Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir;**

- 1) Abortus imminens (Düşük tehdidi)
- 2) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük)
- 3) Missed abortuslar
- 4) Habituel abortuslar
- 5) Septik abortuslar

### **Abortus imminens (Düşük tehdidi):**

20. gebelik haftasından önce vajinal kanama olması şeklinde tanımlanır. Gebelerin %20-25'inde ilk aylarda damlama tarzında vajinal kanama olur. Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısında abortus olur. Kanama genellikle önce başlar ve kanamayı kramp tarzında karın ağrısı birkaç saatle birkaç gün sonra takip eder. Muayenede servikal os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür. Servikal hareketlerde ve adneksiyal bölgede hassasiyet yoktur. Doku kaybı ya da membran rüptürü yoktur. Klinik olarak abortus tehdidi, komplet abortus ve rüptüre olmamış ektopik gebeliği birbirinden ayırmak çoğunlukla olanaksızdır (11). Abortus imminens klinik tanısı olan gebelerin ultrasonografik muayenesi, gerçek bir düşük tehdidiyle ektopik gebelik, mol hidatiform, anembriyonik gebelik, missed abortus gibi hemen sonlandırılması gereken patolojik gebeliklerin ayırıcı tanısı açısından şarttır. Tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vajinal sonografi, seri serum kantitatif koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri ve serum progesteron değerleri ölçümlerinin, canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığının kesinleştirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Eğer bir gestasyonel kese görülebiliyorsa ve serum hCG seviyesi 1000 mlU/ml'nin altındaysa gestasyonun canlı kalması olasılığı yoktur. 5 ng/ml'nin altındaki serum progesteron seviyesi, ölü gebelikle ilişkilidir. Ancak bu gebeliğin uterusu mı yoksa ekstrauterin mi olduğunu belirlemez. Düşük tehdidinin etkili bir tedavisi yoktur. Önerilmesine rağmen yatak istirahati etkili değildir. Koitten ve ağır fizik aktiviteden kaçınma önerilir. İlişki sırasında spermdeki prostaglandinlerle temasın uterin kontraksiyonlara neden olabilmesi, servikal uyarı nedeniyle endojen prostaglandin salınımının artması, orgazm ve hatta meme başı uyarılması nedeniyle teorik olarak savunulabilir. Servikal yetmezliği veya serviksin anatomik bozukluğu olmayanlarda cinsel ilişki gebelik kaybı riskini arttırmaz (26 , 27). Luteal faz defekti dışında hormonal preparat kullanımından sakınılmalıdır. Progesteron vermek fetal

kayıp oranını değiştirmez, yalnızca abortusun missed abortusa dönüşme riskini arttırır. Abortus tehdidi olan D negatif kadınlar anti D immünglobulin almalıdırlar.

### **2)Abortus incipiens(Önlenemeyen düşük):**

Düşük, tekil bir olay değil, bir süreçtir. Farklı olgular gibi sınıflandırılmalarına rağmen, kaçınılmaz ve tam olmayan düşükler, benzer klinik problemler gösterir ve aynı tedaviyi gerektirir. Abortusun önlenemezliği, servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü ile kendini gösterir. Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir. Tam olmayan düşükte, gebelik ürünleri uterus kavitesinden kısmen dışarı çıkmıştır, serviksin dış ağzından görülebilir veya vajinadadır ve kanama ile kramplar süreklidir. Fetus ve plasenta, 10 haftadan önce oluşan abortuslarda birlikte atılma eğilimindeyken, bundan sonra ayrı ayrı atılma eğilimindedirler. Kaçınılmaz veya tam olmayan düşüklerde, fetal yaşam devam edemez ve bu nedenle, gebeliği korumaya yönelik eylemler endike değildir. Tedavinin amacı daha fazla maternal kanama veya enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için uterusun boşaltılmasıdır. Rh-negatif olan kadına Rh immunizasyonunu önlemek için, Rh immünglobulin yapılır.

### **3)Missed abortuslar:**

Fetus uzun süredir ölmüş olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması inutero olarak kalması olarak tanımlanır. Kesin bir zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir ve bunun herhangi bir klinik amaç için de bir faydası yoktur. Ölü fetusun atılmama nedeni kesin bilinmemekle beraber düşük tehdidi olgularında tedavi amacıyla sorumsuzca kullanılan progesteronun, bu sonucu yarattığı düşünölmektedir. Bu tür vakaların bir kısmında uterus septus varlığı saptanmıştır (28).

Gebeliğin subjektif yakınmalarında kaybolma olur. Çoğu kez kahverengi bir vaginal akıntı vardır. Ağrı şikâyeti çoğu kez yoktur. Bir süre uterus, boyutları bakımından sabit kalabilir ancak meme değişiklikleri genellikle geriler. Gecikmiş olgularda koagölasyon bozuklukları görülebilir. Nadiren de dissemine intravasküler koagölasyon görülebilmektedir. Bu daha çok gestasyon, fetusun ölümünden önce ikinci trimestere ulaştıysa olur.

### **Habituel abortuslar(rekürren abortus):**

Bu durumun çeşitli sayı ve sıra kriterleriyle tanımı yapılmıştır. Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20.gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş, 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Primer ve sekonder olarak sınıflandıran yazarlar vardır. Primer habituel abortus daha önce yaşayan çocuğu olmayan, sekonder

habituel abortus ise en az bir yaşayan çocuğu olan kadınlarda üç ardışık spontan abortus meydana gelmesi olarak tanımlanır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1–2 arka arkaya üç veya daha fazla spontan abortus yaşayacaktır (29). Etiyolojide anatomik anomaliler %12–16, endokrinolojik sorunlar %17–20, enfeksiyonlar %0.5–5, antifosfolipid antikor sendromu (APAS) dâhil immunolojik faktörler %20–50 oranında tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında olası bir neden bulunamaz (30). Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde, araştırmaya başlamak için kesin kriterler ve özel bir düşük sayısı yoktur. Bu konudaki karar kişiselleştirilmeli ve kadının yaşı, çiftin anksiyete düzeyi, kişisel ve ailesel öykü gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde tekrarlayan gebelik kaybı birbirini takip etmesi şart olmamakla birlikte üç ve ya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Birçok yazar, özellikle aşağıdaki durumlardan biri bulunduğunda, birbirini takip eden iki spontan düşüğü bulunan çiftlerde klinik araştırma ve tedavi yapılmasını uygun görmektedir:

- Gebelik kayıbdan önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa,
- Kadının yaşı 35'ten fazla ise,
- Önceki gebelik kayıbdaki konsepsiyon ürününün normal karyotipte olması,
- İnfertilite.

İki spontan abortustan sonra klinik araştırmaya başlanırsa, yaklaşık olarak gebe kadınların %1'i değerlendirilmeye gereksinim duyar (1) .

**Septik abortuslar:** Genellikle kontamine cisimle düşük yaptırma girişimi sonucunda ortaya çıkar. Yaygın bir enfeksiyon tablosu vardır. Metrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit, peritonit, endokardit ve septisemi de oluşabilir. Ajan patojen çoğu kez E.coli, diğer enterik gr(-) bakterilerdir. B hemolitik streptokoklar, anerobik ajanlar, bacteriodes, stafilokoklar ve clostridiumlardır. Clostridium perfinges gibi şiddetli hemolitik egzotoksini olan bir ajan mevcutsa böbrek yetmezliği hemen hemen tüm olgularda ortaya çıkar. Yerleşmiş bir septik abortus tablosunda ciddi hipotansiyon, oligüri, anüri, hemoliz, DIC, paradoksik hipotermi ve lökopeni görülebilir. Tedavide temel prensip uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır. Eğer enfekte doku alınamıyorsa adneksiyal veya myometriyal abse oluşumu varsa histerektomi ve salpingooferektomi yapmak gerekebilir.

## SPONTAN ABORTUSLARDA ETİYOLOJİ

Erken Gebelik kayıplarında (sporadik abortuslarda) etyolojik faktörleri başlıca 3 grupta toplayabiliriz.

### A) Fetusa ait faktörler

### B) Anneye ait faktörler

### C) Babaya ait faktörler

#### A) Fetal Faktörler:

Abortusların %80'inden fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer. Bu erken abortusların en azından yarısına kromozomal anomaliler neden olur. Sonra benzer şekilde insidansları hızla düşer. Erken spontan abortusların yaklaşık yüzde 50 ile 60'ı, fetusun bir kromozomal anomaliyle bağlantılıdır. Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'inin 4 ile 20.gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlandığını düşünecek olursak insan türündeki gebeliklerin en az %7.5'inde kromozomal anomali vardır. Yeni doğan taramalarında da ortalama her 200 yeni doğanın bir tanesinde kromozom anomali saptandığına göre, doğal seleksiyon süreci içerisinde, spontan abortuslar, yaşayan insanlarda kromozom anomalisini düşüren, dolayısıyla insan neslini koruyan bir araç rolü oynamaktadır (11). Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte birinin annedeki, %5'inin de babadaki gametogenez hatalarına bağlı olduğunu söylenmiştir (31). Abortuslarda gözlenen kromozomal anomalilerin %90'dan fazlası anöploidi ve poliploidi gibi sayısal anomalilerdir; geri kalanını translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mosaizm oluşturur (32,33). Otozomal trizomi, ilk trimester abortuslarıyla ilgili en sık tanımlanan kromozomal anomalidir. Trizomiler izole nondisjunction, annede ya da babadaki dengeli translokasyon ya da dengeli kromozomal inversiyonun sonucu olabilirler. Abortuslarda birinci kromozom dışındaki tüm otozomlarda trizomiler tanımlanmıştır. 13, 16, 18, 21, 22 nolu otozomlar en sık olanlarıdır. Hiç bir yenidoğanda trizomi 16 görülmemesi bunun ileri derecede fatal olduğunu gösterir. Monozomi X (45,X0) ikinci sık kromozomal anomalidir. Monozomi X(45,X0), %14.6 oranı ile tek başına en sık rastlanan anormalliktir. Monozomi Y olgularına hiç rastlanmamıştır. Otozomal monozomi son derece nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz.

Geriye kalan kromozomal anomalilerin çoğu poliploidilerdir. Triploidi(%15) sıklıkta hidropik dejenerasyon ile birlikte. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. İnkomplet mollerde triploidi veya trizomi 16 taşıyan embriyolar bulunur. Tetraploid abortuslar nadiren canlı doğar ve sıklıkla gestasyonun erken döneminde abortusa uğrarlar. Abortus materyalinin karyotipini saptamak düşüğü açıklayabilir (anöploidi), dengesiz translokasyon söz konusu olduğunda

ebeveynde kromozomal translokasyon lehine kanıt oluşturabilir, ya da normal bulunduğunda genetik dışı bir nedene işaret edebilir. Ne var ki karyotipin normal bulunması genetik nedenleri tamamıyla dışlayamaz, ve normal bir dişi karyotip doku kültüründeki maternal hücrelerin kontaminasyonu sonucu olabilir.

RH kan grubu uyumsuzluğu ikinci trimesterde anemi ve kalp yetmezliği yaratarak düşüğe neden olabilir. Yine ilk trimesterde spontan abortusa yol açan başka bir embriyonal faktör , konjenital organ anomalileridir. Ovum ve spermatozoadaki bir genetik bozukluğun malformasyonların nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle ilk trimesterde radyasyon, bazı enfeksiyonlar ve kimyasal toksik etkili maddeler de embriyoda teratojenik etki yaratarak spontan abortusa neden olur. İkinci trimesterde spontan abortus nedeni olarak Eritroblastosis Fetalis, plasenta anomalileri de sayılabilir (11,12).

## **B) ANNEYE AİT FAKTÖRLER**

### **a) Maternal enfeksiyonlar**

İnfeksiyonlar gebelik kayıplarının potansiyel sebepleri arasında yer almakla beraber çok tartışmalı bir konudur. Düşüklerde spesifik enfeksiyöz ajanların risk faktörü olarak ileri sürüldüğü periyodik raporlara rağmen bakteriyel veya viral enfeksiyonların tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Enfeksiyöz organizmaların gebelik kaybına yol açmasında mekanizmalar halen belirsizdir. Bazı virüslerin doğrudan fetusu ve plasentayı infekte ederek, villus enfeksiyonu ve doku hasarı ile gebelik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Patolojik organizmalara karşı oluşan immün yanıt gebelik kaybı ile ilişkili olabilir. Başka bir teori ise fetusun otoimmün olarak reddini önleyen mekanizmanın enfekte olmuş plasentanın tanınmasını ve enfeksiyondan temizlenmesini önleyerek patojen mikro organizmanın engellenmeden çoğalmasını sağlayabilir. Bazı yazarlar, genital Ureaplasma veya Mycoplasma enfeksiyonları ve spontan düşükler arasında ilişkiler bildirmişlerdir. Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenesis, Campylobacter türleri, Herpes virüs ve Cytomegalovirusün de gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğu söylenmiştir. Chlamydia Trachomatis enfeksiyonu, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada annede enfeksiyona karşı abartılmış immün cevabı yansıtan anti-chlamydia antikollarının prevalansının yüksek bulunması üzerine ileri sürülmüş, fakat daha sonra yapılan başka bir prospektif çalışmada anti-chlamydial antikollar ve tekrarlayan düşükler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Temmerman ve arkadaşları (1992), spontan abortusun bağımsız olarak

maternal HIV-1 antikoruyla, maternal sifilis seroreaktivitesiyle ve vajinanın B grubu streptokoklarla kolonizasyonu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (34). Son zamanlarda düşük riski ile bakteriyel vajinozis arasında bir ilişki ortaya çıkmıştır. Yapılan bir büyük çalışmada, gestasyonun 14. haftasından önce yapılan prenatal visitte bakteriyel vajinozis tanısı 20. Gestasyonel haftadan önce 5 kat artmış bir gebelik kaybı riski ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka geniş çalışmada ise bakteriyel vajinozisin erken gebelik kaybını göstermediğini, 13.gestasyonel haftadan sonra gebelik kaybında makul bir risk artışı ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (35,36,37,38,39)

#### **b)Endokrin anormallikler:**

Artmış gebelik kaybı riskine predispozan endokrin faktörler arasında tiroid hastalığı, Diabetes mellitus, Polikistik over sendromu ve luteal faz defektleri vardır. Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve luteal faz defekti gibi üreme anormallikleri bulunur. Erken gebeliğin metabolik talebinde artmış tiroid hormonu ihtiyacı vardır. Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Halen tartışılrsa da klinik olarak ötiroid olan hastalarda dahil, antitiroid antikor varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Başka bir çalışmada, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik kaybı insidansı çok düşük bulunmuş fakat tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve belirgin hastalığı olup da yeterli egzogen tiroid hormon replasmanı almayan kadınların da dahil edildiği yüksek tiroid stimulan hormonu (TSH) bulunanlarda belirgin olarak artmış risk bulunmuştur (40-44). Metabolik regülasyonu iyi olan diyabetik kadınların gebelik kaybı yaşama ihtimali nondiyabetik kadınlardan fazla değildir. Fakat ilk trimesterde artmış kan glukoz ve glikolize hemoglobin seviyeleri olan diyabetik kadınlar, spontan düşükler için önemli ölçüde artmış risk altındadır. Hem spontan abortus hem de major konjenital malformasyonlar insüline bağımlı diyabeti olan kadınlarda artmıştır (45-48). Ovulasyondan gebeliğin 7-9. haftalarına kadar geçen süredeki erken gebeliğin devamı korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır. Gebeliğin onuncu haftasından önce oluşan gebelik kayıpları progesteronun normal düzeyde üretimi veya kullanımı ile ilişkili bir dizi değişiklikten kaynaklanabilir. Luteal faz yetmezliği ve luteal faz defektleri belli başlı luteal fonksiyonların uygunsuzluğu ile özellikle potansiyel implantasyon bölgelerindeki endometriyum gelişiminin yetersiz veya uygunsuz olması sonucunda kötü obstetrik sonuçlara yol açar. Luteal faz defektlerinin bazıları luteinizan hormonunun fazla

salgılanmasını içeren çeşitli sebepleri vardır. Artmış luteinizan hormon seviyeleri ile artmış gebelik kayıpları arasında mekanizma tam olarak anlaşılmamakla birlikte anormal LH salgısı ya endometriyum veya her ikisi üzerinde doğrudan etkili olabilir. Birçok çalışma artmış LH seviyeleri ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki saptamıştır. Geçmişte, bu ilişki LH'nin kendisinin yan etkilerine ya da Polikistik over sendromlu kadınlarda LH'nin indüklediği hiperandrojenisme dayandırılmıştır (49-52).

### **c) İmmunolojik faktörler:**

Fetus immünojeniktir ve gebeliğin 12. haftasında fetal HLA klas-II antijenleri belirirler. Yarı antijen yapısı babaya ait (paternal) olduğu için fetusa, esas itibariyle bir semi-allograft gibi bakılabilir. Ancak aralarında yüzeysel bir organ-graft benzerliği bulunsa bile allogenik plasenta ve maternal uterus arasındaki ilişkiler, transplantasyon biyolojisinde geçerli kurallara göre yönetilemez. Implantasyon, fetustan derive olmuş yabancı hücrelerin belli ölçüde maternal dokulara invazyonunu gerektirir. Buna rağmen gebelik olayı Host Versus Graft benzeri bir immün tepkiye yol açmıyor. Hemen söylemek gerekirse, gebeliğin oluşması ve güvenle sürmesi, aslında fetal ve paternal antijenlere karşı immün tepkisizliği değil, tam tersine maternal bir immün tepkinin doğmasını gerekli kılmaktadır. Nitekim anne ve babanın MHC (özellikle HLA klas-II ve HLA-B antijenleri) yakınlığı ne kadar fazla ise implantasyon şansı o kadar azalmakta ve tekrarlayan spontan düşüklerin sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri (lenfositleri) ile aşılandıkları takdirde, anti-paternal antikolar oluşmakta ve düşükler önlenmektedir (53). İmplant olan fetusun annenin bağışıklık sistemi tarafından fark edilmesini önlemeye yönelik birçok mekanizma varsa da hem insan hem de hayvan çalışmaları fetal antijenlere karşı oluşmuş bağışıklık cevaplarının varlığını göstermiştir. Bu cevabın maternal fetal yüzeyde kontrolü kritik öneme sahiptir. Progesteronun üreme sistemindeki bağışıklığı baskılayıcı etkisini, implante olan semiallojenik fetusun devamlılığının sağlanmasında kısmen sorumlu olduğu öne sürülmektedir (53, 54, 55, 56). Gebeliğe özgü antijenlere karşı humoral cevap oluşur ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda endometriyum antijenlerine karşı gelişmiş bir humoral cevap oluşabilir. Tekrarlayan gebelik kaybı ve antifosfolipid antikor sendromu ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Antifosfolipid antikorlar ile trombotik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye antifosfolipid antikor sendromu denir. Antifosfolipid antikor tanısı alması için klinik bulgulardan bir veya daha fazlası ve laboratuvar bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip olması gerekir (7, 54, 59, 60).

### *Klinik*

1. Kesinlik kazanmış herhangi tipteki bir damar trombozu olayı

2. Gebelik komplikasyonları

• 10. gebelik haftasından küçük veya daha fazla ardışık spontan gebelik kaybı

• 10. gebelik haftasından sonra bir veya daha fazla fetal ölüm

• Ağır preeklampsi veya plasental yetmezliğe ikincil olarak 34. gebelik haftasından önce bir veya daha fazla preterm doğum.

*Laboratuvar* (testler 6 hafta veya daha uzun arayla yapılan iki veya daha fazla ölçümde pozitif olmalıdır).

1. IgG veya IgM izotipindeki antikardiyolipin antikorlarının plazma düzeylerinin orta veya yüksek seviyelerde pozitif olması,

2. Lupus antikoagülan plazma seviyelerinin pozitif olması.

### **d) Beslenme:**

Diyette herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolu olduğuna dair kesin bir veri yoktur.

### **e) Çevresel faktörler:**

Birçok çalışma sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalar genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan düşük riskini attırdığı sonucunu destekliyor; sigara içmenin yan etkileri 10 sigara/gün kadar az sigara içenlerde belirgin hale geliyor. Sorumlu mekanizmalar belli değil fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vasokonstiktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabilir (9, 61, 62). Gebeliğin ilk 8 haftasında, sık alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilir (63). Kline ve arkadaşları abortus riskinin içmeyenlerle karşılaştırıldığında haftada iki defa alkol içen kadınlarda iki katına, her gün alkol alan kadınlarda 3 katına çıktığı bildirilmiştir (64). 546 kişi ile yapılan prospektif bir çalışmada gebelik süresince düşük düzeyde alkol tüketiminin anlamlı abortus riski ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (65). Hepsi olmamakla birlikte, maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma ağır kafein tüketiminin (günde 300mgdan fazla-3 fincan kahveye eş değer), spontan düşük riskinde hafif (2 kattan az) bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur (66, 67, 68). Anestetik gazlar, perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve

başka organik solventler, ağır metallere maruziyet (civa, kurşun), düşüklere yol açmakla ilişkilendirilmiştir (69). Video gösterim terminalleri ve eşlik eden elektromanyetik alanlara maruz kalma abortus riskini attırmamaktadır (70). İsoetretinoin kesinlikle yükselmiş spontan düşük insidansı ile ilişkilidir (71). Spontan abortus riskinin dış hekimi asistanlarında hava temizleme ekipmanı olmayan ofislerde 3 saat veya daha fazla nitroz okside maruz kalanlarında artmış olduğunu ancak hava temizleme ekipmanı olan ofislerde riskin artmadığını bildirilmiştir (72). 8 ile 15.haftalar arası embriyonun en fazla radyasyon kaynaklı mental retardasyona açık olduğu zamandır. Son kanıtlar ışığında, 5 rad'ın altında bir radyasyon dozunda malformasyon, büyüme geriliği veya düşük açısından artmış bir fetal risk yoktur. Brent'e göre 20 rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış görülmeyecektir. Tek bir teşhis amaçlı x ışını işleminden dolayı fetusun radyasyona maruz kalmış olması terapötik bir abortus için endikasyon değildir. Tek başına hiçbir teşhis amaçlı işlem gelişmekle olan fetus veya embriyonun iyi halini anlamlı düzeyde tehdit edecek kadar radyasyon yayamaz (73,74).

#### **f) Fiziksel Travma:**

Gebeliğe müdahale etmeyen travma genelde unutulmaktadır. Gebe uterusu direkt travma, elektrik çarpması spontan abortusa neden olabilir. Buna rağmen çoğu spontan abortus, embriyo veya fetusun ölümünden bir süre sonra ortaya çıkar.

#### **g) Laparotomi:**

İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında %4 olmaktadır (12).

#### **h) Anatomik faktörler:**

Konjenital malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlar dahil olmak üzere anatomik uterin anomaliler artmış bir gebelik kaybı riskine yol açabilirler.

#### **Konjenital uterin malformasyonlar:**

Fertilizasyondan yaklaşık 37 gün sonra müllerian kanallar, her iki wolfian kanalın lateralinde, çölemik epitelyum invajinasyonları olarak belirirler. İnvajinasyonun kaynak bölgesi açık olarak kalır ve fallop tüplerinin fimbriyal uçlarının oluşturur. Her iki müllerian kanalın kaynaklandığı noktada bir çıkıntı oluşturur. Bu çıkıntılar uzadıkça çölemik açıklıktan başlayarak bir lümen oluştururlar. Lümen kademeli olarak kanalın ucuna doğru ilerler.

Sonuçta, her iki müllerian kanalın kaudal ucu, wolfian kanalın ventraline geçer. Müllerian kanallar orta hatta karşılaşıp dek medial ve kaudal olarak büyümeye devam ederler ve ürogenital septumla birleşirler. İki müllerian kanal arasındaki septum yavaş yavaş yok olur ve küboidal epitelium ile döşeli tek bir uterovajinal kanal oluşur. Bu septumun rezorpsiyonundaki bir yetersizlik septal uterusla sonuçlanabilir. Müllerian kanalın kranial bölümlerinin büyük kısmı birleşmez ve fallop tüplerini oluşturur. Müllerian kanalın kaudal parçası uterusu ve vajenin bir bölümünü oluşturmak üzere birleşir. Kranial birleşme noktası ileride oluşacak uterusun fundusudur. Bu birleşme noktasındaki varyasyonlar arkuat ve birkornuat uterusla sonuçlanabilir. Birleşmenin tam yokluğunda ise didelfik uterus oluşur. Anomaliler, klinik bulguların benzerliği, tedavi ve fetal prognoz üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılmışlardır. Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) klasifikasyon sistemi, esas olarak lateral füzyon bozukluklarını içerir ve eşlik eden vajen tuba ve üriner sistem malformasyonlarını tanımlarsa da birlikte bulunan vajen anomalilerini içermez (75). Müllerian gelişim bozukluklarını sınıflandıran hiçbirklasifikasyon sistemi sadece uterus üzerine kurulamaz. Vajen, sıklıkla anomaliye dahildir ve bazen tubalar da olaya katılır. Bu tartışmalar sonucunda, Uterovajinal anomaliler AFS klasifikasyon sisteminin modifikasyonu ve olan embriyolojik temeller üzerine dayandırılan dört grupta sınıflandırılmıştır ( 76). Gelişimsel uterin anomaliler uzun zamandır, gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Konjenital uterin malformasyonlu kadınlardaki gebelik kayıplarının patogenezi tam bilinmemektedir. Fakat, genel olarak azalmış intrauterin hacime ve ya vasküler desteğin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (77). Unicornuat uterus tek bir müllerian kanalın gelişimindeki defekte bağılı olarak oluşur. Bazen aynı tarafta ovarian ve renal agenezi veya hipoplazi de eşlik eder. Unicornuat uteruslu kadınlarda gebelik sonuçları kötüdür; fark edilen gebeliklerin yaklaşık yarısı başarısızlıkla sonuçlanır. Uterine didelfisli kadınların reproduktif sonuçları unicornuat uteruslu kadınlarınkinden biraz daha iyidir. Bunun nedeni büyük olasılıkla birleşmiş hornların arasındaki kollateral kan akımıdır. Yine de uterin didelfisli kadınların yaklaşık %40'ında gebelik spontan düşük ile sonuçlanmaktadır (78). Bicornuat uteruslu kadınlarda yapılan çalışmalarda düşük oranı yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Konjenital uterin anomalilerle ilişkili olarak oluşan servikal yetmezlik insidansı bicornuat uterusu olanlarda en yüksektir ve vaka serilerinde servikal serklajın fetal yaşam beklentisini yükseltebildiği gösterilmiştir (78,79,80). Septat uterus en sık görülen gelişimsel uterin anomalisidir. Hem tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda hem de genel popülasyonda majör malformasyonların %80-90'ını kapsar. Ayrıca kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili

gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur (78, 81, 82, 83). Uterus içindeyken dietilstilbesterol (DES)'e maruz kalan kadınlarda en sık görülen konjenital uterus anomalisi hipoplazidir ve 1. veya 2. trimesterdeki spontan abortuslara, servikal yetmezliğe ve prematür doğuma yol açabilir. Bu nedenle, gebelikte DES kullanımını 1971 yılında yasaklanmıştır.

### **Edinsel uterin defektler:**

Edinsel defektlerin büyük ve multiple uterus leiomyomları dahil olmak üzere abortusa neden olmadığı düşünülmektedir. Abortusla ilişkili olarak, buldukları yer büyüklüklerinden daha önemli olmaktadır. Gebelik sonuçları submüköz myomlarla kötü yönde etkilenirken subseröz veya 5-7cm altındaki intramural myomların gebeliği etkilemediği düşünülmektedir. Uterin myomlar kavitede distorsiyona neden olmadığı ve cerrahi tedavi gerektiren myoma spesifik herhangi bir semptom eşlik etmediği sürece cerrahi endike değildir (84, 85, 86 ,87). Uterus sineşileri (Asherman sendromu), geniş endometriyum alanlarının küretajla yıkımı nedeniyle olmaktadır. Özellikle gebe uterusu adezyonlara yol açabilecek hasarlara çok daha yatkındır. Intrauterin adezyonların tekrarlayan gebelik kaybına şu mekanizmalarla yol açabilmektedir; azalmış intrauterin hacim, plasental yetmezliğe yol açabilecek endometriyal fibrosis ve enflamasyon. Tanı karakteristik multiple dolum bozuklukları gösteren histerosalpingografi ile konulur. Ama en kesin tanı histeroskopi ile konur. Önerilen tedavi adezyonların histeroskopi yoluyla lizisi ve tekrarların önlenmesi için rahim içi kontraseptif araç yerleştirilmesidir.

### **C )BABAYA AİT FAKÖRLER:**

Bu konuda çok az şey bilinmektedir. Spermdeki transloke kromozomal abortusa yol açabilmektedir. Steril elde edilen sperm örneklerin %40ında adenovirus ya da herpes simplex virüsü bulunmuştur. Virüsler hücrelerin %60ında latent formda tespit edilmiştir ve aynı virüsler abortuslarda da bulunmuşlardır. Gametlerin fertilizasyon öncesi kadın genital sisteminde yaşlanması abortus şansını arttırmaktadır. Oligospermi veya hiperspermi sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabilir (11,12,54).

## **MİSSED ABORTUSLARDA TEDAVİ**

Tarihsel gelişim içinde, abortus konusunda yazılmış olan ilk eser yunanlı Dioscorides'e aittir. Bu eserde bitki köklerinden oluşan ilaçların vajinaya sürüldüğünde bunların mensturasyonu başlatması yada abortus yaptırması işlenmiştir. Günümüzde en sık vakum aspirasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Kadın üreme organları ile ilgili anatomik ve fizyolojik özelliklerin bilinmesi uterus aspirasyon tekniklerinin uygulanmasında büyük yarar sağlar. Ayrıca müdahale öncesi servikal olgunlaşma ve medikal abortus mekanizmasının anlaşılmasına yardımcı olur.

## **SERVİKSİN YAPISI**

Uterus corpus, istmus ve serviks olarak üçe bölünmüştür. Serviks erişkin bir nulligravid kadında yaklaşık 2,5-3 cm uzunluğundadır . Serviks fibröz, kaslar ve elastik dokuların birleşmesinden oluşur. Serviks % 85 'den fazlasını fibröz konnektif doku oluşturur. Fibröz doku kollajen glikozaminoglikan ve glikoproteinlerden oluşur.

## **SERVİKAL OLGUNLAŞMANIN FİZYOLOJİSİ**

Servikal olgunlaşma süreci oldukça kompleksdir. Birbirini izleyen biyokimyasal olayları içerir. Bu olaylar ekstraselüler komponent ve ekstraselüler matriks arasındaki etkileşim, servikal stromanın nötrofil, makrofaj, mast hücreleri ve IL -IL8 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından infiltrasyonu sonucu gerçekleşir. Bu konuya ait yeni bilgiler insanlarda yapılan sezaryen histerektomi çalışmaları ile edinilmiştir .( 88 )

NO inflamatuvar bir zincir yaratarak servikal yumuşamada etkili olur. Kollajen parçalanmasından sorumlu olan metaloproteinazların aktivitesini kontrol eder ve siklooksijenazı uyararak prostoglandin üretimini artırır. Li ve ark. çift-kör, plasebo kontrollü 9-12 gebelik haftasına sahip 126 kadının dahil olduğu çalışmalarında, gebeliğin suction küretaj ile terminasyonu öncesinde, servikal olgunlaştırma amaçlı nitrik oksit donorü olan isosorbit mononitrat(40 mg ) ile bir prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün(400 mcg) etkinliğini karşılaştırmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılarak, kürtajdan 4-6 saat önce 1. Gruba 40 mg vajinal isosorbid mononitrat, 2. Gruba 400 mcg vajinal misoprostol ve 3. Gruba plasebo uygulanmıştır. 1 ve 3. arasında baseline dilatasyon derecesi ve servikal kanalı dilate etmek için kullanılan güç miktarı, intraoperatif kan kaybı açısından fark saptanmamıştır. 2. gruptaki hastalar 1 ve 3. grup ile karşılaştırıldığında, bu hastalardaki servikal dilatasyon daha fazla olmasıyla birlikte kanama daha az olmuştur. Bunun sonucunda isosorbid mononitratın,

misoprostolden daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.(89) Rutinde servikal olgunlaşma amaçlı NO donörlerinin kullanılması önerilmez .

Östrojenler kollajenazı artırarak servikal olgunlaşmaya yol açarken, progesteron tam tersi etki gösterir. Progesteron antagonistlerinin kullanılması servikal olgunlaşmayı artırır. Bir çalışmada IL8, ILGF ve hyalüronik asitin, servikal olgunlaşmada lokal mediatörler olarak hizmet ettiği gösterilmiştir .(90)

## **SERVİKAL OLGUNLAŞMADA KULLANILAN YÖNTEMLER**

### **MEKANİK YÖNTEMLER**

#### **1. BALON KATATER**

100 yıldan daha fazla süredir servikal olgunlaşma amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda bu amaçla, basit foley katater kullanılmaya başlanmıştır. Vajen serviks povidon iyot solusyonu ile temizlendikten sonra, katater endoservikse yerleştirilir. Daha sonra internal os üzerine çıkarılır. Balon 30-50 ml salin ile şişirilirdikten sonra internal os düzeyine nazikçe çekilir. 4-24 saat sonra spontan atılır veya çekilir. Asendan enfeksiyona yol açabilir. Klinik kullanım alanları sınırlıdır.

#### **2. HİGROSKOPİK DİLATÖRLER**

Laminaria tentleri deniz yosunu laminaria japonicum'um kökünden elde edilirler. Bu higroskopik dilatörler pahalı değildir ve yaygın olarak bulunabilirler. 2-6 mm çapında ve 60 mm uzunluğunda olan bu küçük çubuklar, servikal kanala yerleştirildiklerinde, serviksten suyu emerek şişerler ve kontrollü dilatasyonu tetiklerler. Bu özellikle nulliparlarda olduğu gibi, sıkı servikal osa sahip olan kadınlarda zor olabilir. İzleyen günler içinde bunlar alındığında fetus ve plasentayı çıkarmak için güçlü bir forsepsin ve büyük çaplı bir vakum kanülün yerleştirmesine izin verecek yeterlilikte servikal dilatasyon sağlanır. Laminaria tentlerin uygulaması eğitimli bir personel gerektirir. Servikal yırtılmayla sonuçlanan tent kayması(91) ve uterin perforasyon(92) şeklinde olan komplikasyonlar bildirilmiştir. Hastalar müdahaleden 1 gün önce hastaneye yatırılarak tentin etkisinin artırılması sağlanmaya çalışılır. En azından 8-10 saatlik uzun bir latent perioda ihtiyaç vardır. Bunun sonucu hastanede kalış ve masraflar artar. Tentin kendisi bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Burnett, 70 kadını randomize olarak D&C den bir gün önce, intraservikal laminaria tant veya 200 mcg vajinal misoprostol kullanılmak üzere 2 gruba ayırdığı çalışmada, laminaria kullanılan hastalarda anlamlı olarak daha fazla servikal dilatasyon sağlanmakla birlikte, hastalar uygulama

sırasında misoprostole kıyasla daha fazla ağrı hissetmişlerdir. Laminaria tentleri, D&C uygulamasından 1 gün önce yerleştirildiklerinde, servikal dilatasyonu sağlamada vajinal misoprostolden daha etkin olmalarına rağmen, hastalar misoprostolü tercih etmişlerdir(93). **Lamicel ve Dilapan** sentetik dilatatörlerdir. Doğal olanlara göre daha hızlı osmotik aktivite gösterirler(94).

## **MEDİKAL YÖNTEMLER**

### **MİFEPRİSTON**

Antiprogesteron ve antiglukokortikoid etki gösteren sentetik bir ilaçtır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990 yılında yaptığı bir çalışmada, mifepristonun vakum aspirasyonu öncesi servikal olgunlaştırmada etkin olduğu söylenmiştir. Fakat bu ilaç sadece Fransa, Çin, İsveç ve İngiltere'de bulunmaktadır. Etkili olabilmesi için müdahaleden 36-48 saat öncesinde verilmelidir(95, 96). Ashok ve ark. ilk trimester gebelik terminasyonu öncesinde servikal olgunlaşma için mifepriston ile misoprostolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, mifepriston grubunda baseline dilatasyon derecesi anlamlı olarak daha büyük ve servikal kanalı dilate etmek için kullanılan güç miktarı anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Ateş basmaları ve baş ağrısı gibi yan etkiler mifepriston grubunda daha fazla rastlanmıştır(27). VA öncesinde uygulanan mifepristonun etkinliği doz-bağımlı değildir. 50 mg lık dozun bile etkin olduğu gösterilmiştir(95). Yüksek dozlar artmış vajinal kanama ve abortus oranları ile birliktelik gösterir. Müdahale öncesi tedavi aralığının, 36 saatten 48 saate çıkarılması mifepristonun servikal olgunlaştırma etkisini artırır(98). Başka bir çalışmada, VA'dan 48 saat önce uygulanan mifepristonun, gemeprosttan daha etkin olduğu söylenmiştir(99). Mifepriston, misoprostole kıyasla pahalı olması ve kolay bulunmaması nedeniyle tercih edilmez. Kadınların bir kısmı ilacı içtikten sonra fikirlerini değiştirebilirler. Vakum aspirasyon, jinekolojik işlemlerin en sık uygulamalarından biri olduğundan, mifepristonun pahalı oluşu hastane bütçelerine ek yük olacaktır.

## **2. PROSTAGLANDİNLER**

Tarihte ilk olarak 1930 yılında Amerikalı iki araştırmacı Kurzrok ve Lieb tarafından insan seminal sıvısının, uterus üzerinde kontraksiyon yapıcı etkisi olduğunun tesbit edildiği bilinmektedir. Daha sonra 1933'de Goldblatt ve 1934'de Von Euler birbirlerinden habersiz olarak, seminal veziküllerden hazırlanan kısımların, düz kaslarda stimulan ve aynı zamanda depresör etki gösterdiğini tesbit etmişlerdir. 1935'de Von Euler bu biyolojik aktivitenin bir

asidik lipid olan ve prostaglandin adını verdiği maddeye bağılı olduğunu gösterdi. 1960 yılının başlarında ise, ilk olarak Prof. Sune Bergtrom prostaglandin yapı ve sentezini açıklamıştır. 1970'lerde Sultan Karim'in prostaglandin yardımıyla dogum ve abortusları indüklemesi, klinik ve deneysel anlamda ilgiyi bir anda artırdı. 1982 Nobel Tıp ödülü, Sune Bergtrom'a prostaglandinler, Bengt Samuelsson'a lökotrienler, John R.Vane'e de prostasiklin ile ilgili çalışmaları nedeniyle ortaklaşa olarak verilmiştir.

C20 karboksilik asidin oksitlenmiş metabolitleri olan prostaglandinler, doğal olarak hücre fonksiyonunun modülatörleri olarak işlev gösterirler. Prostaglandin biosentezi, araşidonik asit siklooksijenaz tarafından düzenlenir. Etkileri adenil siklazı veya fosfotidilinozitolü uyaran veya inhibe eden intraselüler mekanizmaya sahip G protein ailesinden reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Prostaglandinler siklopenton halkasına göre A, B, C, D, E, F diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E, F ve D doğrudan sikloendoperoksit ara ürünlerinden oluştuklarından, primer prostaglandin olarak adlandırılırlar. Prostaglandinlerin, kimyasal yapılarına göre organizmadaki etkileri değişiklik gösterir. Örneğin PGA1 ve PGA2'nin yalnızca kan basıncı üzerine etkisi vardır. Damar dışında bulunan düz kaslar üzerine etki etmez. PGE1 ve PGE2 kan basıncını azaltır, diğer düz kas lifleri üzerine uyarıcıdır. PGF1 ve PGF2'nin ise kan basıncı üzerine etkisi geçici olduğu halde, damar dışı düz kas liflerini uyarıcıdır.

E ve F cinsinden prostaglandinler, intravenöz olarak uygulandıklarında, gebelik olsun veya olmasın uterin kontraksiyonlara sebep olurlar. Prostaglandin reseptörleri miyometrial dokuda her zaman bulunurken, oksitosin reseptörleri gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkar. Prostaglandin E, prostaglandin F'den daha uteroselektiftir ve servikal olgunlaşmada etkindir(100) . Serviks üzerindeki moleküler etki mekanizması net değildir. Bir hayvan çalışmasında, serviks uterustan ayrıldığında bile, prostaglandin analoglarının servikal yumuşamayı indüklediği gösterilmiştir. Vajinal yolla uygulandığında, serviks üzerine direkt kollajenolitik etkisi olduğu düşünülmektedir.(101). Serviks PGE2, PGI2 ve PGF üretir. PGE2 servikste indirekt olarak kollajen konsantrasyonunun azalmasına sebep olur. Fibroblast aktivitesini değiştirerek hayalüronik asit üretimini artırılırlar. Kemotaktik ajanlar gibi davranıp, servikal olgunlaşmaya sebep olan inflamatuvar süreçleri başlatırlar. Aronsson A ve ark. misoprostolün inflamatuvar mediatörler ve erken gebelikte servikal olgunlaşma üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, 8-12 haftalık canlı intrauterin gebeliğe sahip kadınlar, kürtajdan 3 saat önce oral veya vajinal yoldan 400 mcg misoprostol alanlar ve ilaç kullanılmayanlar olarak 3 gruba ayrılmıştır. Mekanik servikal dilatasyon ve vakum aspirasyondan önce alınan

servikal biopsiler, immunhistokimyasal boyalar ile muamele edilerek CD45, CD68, MMP8, MMP9, TIMP1 ve TIMP2 varlıkları araştırılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, çalışma grubundaki kadınların servikslerinin subepitelyumu, daha fazla CD45 hücreleri ile boyanmıştır. CD68 boyanması her iki grupta benzerdi. MMP8 ve MMP9 immunboyaması çalışma grubunda daha fazlayken, TIMP1 ve TIMP2 boyanmalarında farklılık yoktu. Misoprostol inflamatuvar hücrelerin açığa çıkmasıyla ilişkili olması dolayısıyla, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu sonucu, MMP8 ile MMP9 artar ve bunun sonucunda kollajen degradasyonu ve servikal yumuşama sağlanır (102). Servikal biopsiler olarak gemeprost ve misoprostolun servikal olgunlaştırma üzerine etkilerini karşılaştırdığı çalışmada El-Refaey; prostaglandinlerin esas olarak konnektif doku stromasında etkili olduğunu ve kollajen dissolüsyonu ile disintegrasyonunun prolin uptake sonuçlarıyla desteklendiğini rapor etmiştir(103). Prolin uptake'inin diğer servikal olgunlaştırıcı ajanlarla ilişkisi başka çalışmalarda da araştırılmış olmakla birlikte etki mekanizması bilinmemektedir(104, 105, 106).

Sentetik prostaglandin analoglarından dinoproston(PGE2), dinoprost(PGF2alfa), karboprost(15-metil PGF2alfa), sulproston(PGE2 türevi), gemeprost(PGE1 türevi) ve misoprostol(PGE1 türevi) ilaç olarak çıkarılmıştır. Bu ajanlar intraamniotik infüzyon, intramusküler enjeksiyon veya supozituar olarak verilebilirler. Prostaglandin F2alfa (carboprost) ve prostaglandin E2 (dinoprostone)'nin 15 metil analogları çok etkilidir. Fakat sıklıkla bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkiler oluştururlar. Bu türevlerin vücuttaki inaktivasyonu yavaşır ve etkileri daha uzundur. Doğal prostaglandinler intravenöz verildiğinde plazmadaki yarılanma ömürleri 30 saniye kadardır.

Farmakolojik ve fizyolojik olarak doğum üzerine iki etkileri vardır; serviksi olgunlaştırmak ve miyometriyal stimülasyon. Misoprostolün servikal olgunlaşmadaki etkisinin direkt mi, yoksa uterin kontraksiyonu indüklemesine sekonder mi olduğu kesinlik kazanmamıştır. Servikal değişiklikler, östrojen/progesteron oranına ve prostaglandinlerin lokal salınımına yanıt olarak gelişir. Servikal olgunlaşma hyalüronik asit ve sudaki artış ile dermatan sülfat ve kondroitin sülfattaki azalmayla oluşan değişiklikler sonucunda gerçekleşir. Bunun nasıl düzenlendiği bilinmemektedir ama bir enzim aktivasyonunun işin içine girdiği mutlaklıdır. Servikal olgunlaşmada PGE2 çok etkinken, PGF2alfa'nın çok az etkisi vardır. İntravaginal PGE2'nin tablet, supozituar ve jel formları, eski sezaryen skarlı olan hastalarda bile, en az intravenöz oksitosin kadar etkili olduğu bulunmuştur(107). Sentetik prostaglandin analogu olan misoprostolün oral veya vajinal formları da doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşmada etkilidir. Fakat yüksek oranda taşistol yapar(108, 109).

Prostaglandinlerin, uterotonik ajan olarak reseptör sonrası etki mekanizması hakkındaki bilgiler hala tam değildir. Oksitosine benzer şekilde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu artırır, fakat mekanizma açık değildir. İnsan miyometriyum hücrelerinde fizyolojik konsantrasyonlarda prostaglandin E ve F' nin, fosfolipaz C üzerine etkisi yoktur. Muhtemelen bu bileşikler, voltaj sensitif kalsiyum kanalları üzerine direkt etki eder ve hemen ekstraselüler kalsiyum değişimine sebep olur. Prostaglandin E2, servikte kollagen konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Bu indirekt bir etki olabilir. Çünkü kollagenaz aktivitesini arttırmaları net olarak gösterilememiştir. Prostaglandinler fibroblast aktivitesini değiştirerek ve ekstraselüler matriksin biofizik ve biokimyasal özelliklerini kontrol ederek, serviks üzerine etki eder. Prostaglandinlerin, servikal fibroblastlar tarafından hyalüronik asit üretimini arttırabilme özellikleri de vardır. Hidrasyonu arttırarak ve glikozaminoglikan ve proteoglikan içeriğini değiştirerek sebep olur. Klinikte kullanılan prostaglandin analogları sırasıyla aşağıda gösterilenlerdir.

## **2. A. GEMEPROST**

Bir prostaglandin analogu olarak, en az mifepriston kadar, gebelik sonlandırılması öncesinde, servikal olgunlaştırma ajanı görevinde etkili bulunmuştur(110, 111). Fakat gemeprost pahalıdır ve saklanması için buzdolabına ihtiyaç duyar. Bireyler arasında, vajinal absorpsiyon hızı farklılık gösterir. Ayrıca gemeprostun da sulproston gibi kardiovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir(112). Aşırı kanama, bulantı ve kusma sık olarak rastlanır. Müdahaleden 12 saat önce verilen oral misoprostolün, müdahaleden 3 saat önce vajinal uygulanan gemeprosttan daha etkin olduğu bulunmuştur(5).

## **2. B. SULPROSTON**

Sulproston, prostaglandin analogu olarak mifepriston ile birlikte kullanılmıştır. İntramüsküler enjeksiyonla uygulanırlar. Fakat bir çalışmada, 3 vakada miyokard enfeksiyonu (biri ölümlle sonuçlanan) ile ilişkili bulunmuşlardır(108). Bunun üzerine, bu amaçla kullanımından vazgeçilmiştir.

## 2. C. MİSOPROSTOL

Misoprostol obstetrik ve jinekolojide yaygın olarak medikal abortus, servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu amacıyla kullanılmaktadır(5, 95, 109, 110, 113, 114, 115). İlk olarak servikal olgunlaştırma amaçlı kullanım, Marguiles ve ark. tarafından rapor edilmiştir(116). Benzer şekilde, Edwards ve ark. misoprostolün suction küretaj öncesinde predilatator olarak etkin olduğunu tanımlamıştır(117). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, 50-200 mcg vajinal misoprostolün, ikinci trimester abortuslarını(118) ve termde doğumu indüklemeye (119, 120) yeterli olduğu rapor edilmiştir.

Orijinal olarak peptik ülser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir sentetik 15-deoksi-16-hidroksi 16-metil prostaglandin analogu olan misoprostol, ticari olarak 100 ve 200 mcg preparatlar halinde bulunur. Tabletler oral absorpsiyon için tasarlanmış ve oral kullanım için ruhsatlandırılmıştır. Ucuzdur, oda ısısında stabil kalır ve vajinal yoldan da etkili olduğu gösterilmiştir. Bronkokonstrüktif etkisi olmamasının yanısıra, hafif bronkodilatator etkisi vardır. Kullanımı kolaydır. Hem medikal abortus hem de servikal olgunlaştırma amaçlı, vajinal kullanımı popüler hale gelmektedir. Bu ajan uterin tonusu artırır ve diğer prostaglandinlerle aynı etkiyi gösterir(121, 122).

Vakum aspirasyon öncesi misoprostolün hem oral hem de vajinal kullanımı servikal olgunlaşmada etkindir(123). Bununla birlikte bir çok klinik çalışmada vajinal uygulamanın oral uygulamadan daha etkili olduğunu bulmuştur (113, 120). Farmakokinetiklerinin araştırıldığı bir çalışmada, misoprostolün vajinal uygulamanın sistemik biyoyararlanımının, oral uygulamaya oranla üç kat fazla olduğu saptanmıştır(124). Bu, yukarıda sözü geçen çalışmaları destekler niteliktedir. Benzer dozlarda vajinal ve oral misoprostol karşılaştırıldığında, vajinal misoprostolün uzun etkili ve zamanla artan uterin kontraktiliteye sebep olduğu gösterilmiştir(125). Vajinal misoprostolün emilimini artırmak için sayısız çabalarda bulunulmuştur. Singh ve ark. tarafından tabletleri eritmek için asetik asit kullanılmıştır. Fakat bu klinik sonuçları değiştirmemiştir(126). Vajinal yol ile absorpsiyonun kararsız olduğu ve misoprostol tabletlerine su eklenmesiyle bunun düzeltilebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmuştur(127). Bu bulgular, sonradan yapılan bazı çalışmalar tarafından tekrar edilememiştir(128,129). Vajinal uygulamadan saatler sonra, misoprostol tabletlerin büyük kısmının tamamen erimemiş olduğunun görülmesi şaşırtıcı değildir. Kadınlar rahatsız oldukları vajinal muayeneden kaçınmak ve medikal abortusta mahremiyet sağlamak için, oral misoprostol uygulamanını tercih ederler. Fakat yakın zamanda yapılmış bir çalışmada,

vakum aspirasyondan 12 saat önce verilen oral misoprostolün inkomplet abortus ile sonuçlanabileceği ve aşırı kanamanın olabileceği gösterilmiştir(123). Bu yan etkiler tedavi aralığının kısaltılması ile azaltılabilir. İkinci trimester gebelik terminasyonu amacıyla, 2 doz 600 mcg misoprostolün, mifepriston ile kombine kullanıldığı çalışmada, bir uterin rüptür saptanmıştır(130). Dickonson JE'nin yaptığı çalışmada, 14-28 gebelik haftaları arasında, fetal anomali endikasyonu ile, vajinal misoprostol uygulanarak gebelik terminasyonu yapılan, skarlı uterus dokusuna sahip olan kadınlarla, sahip olmayanlar karşılaştırıldığında, komplikasyon oranlarında artış saptanmamıştır. Skarlı uterusu sahip olmak abortus başarısına etki etmemiştir. Uterin rüptür veya histerektomi olmamıştır.(131). 17-24 haftalar arasında, skarlı uterusu sahip olan ve olmayan gebelerin dahil edildiği bir başka çalışmada, komplikasyon olarak, kan transfüzyonuna sebep olan aşırı kanama, postabort enfeksiyon, plasenta retansiyonu ve uterin rüptür kabul edilmiştir. Bir önceki çalışmadaki sonucun aksine, çalışma grubunda % 15, kontrol grubunda % 12 oranında komplikasyon olduğundan, eski sezaryen olmasının komplikasyon oranlarını etkilediği sonucuna varılmıştır.(132). Geç trimesterlerde kullanılan yüksek dozlarda uterin rüptür riski olduğundan dikkatli olmak gerekir.

Son zamanlarda oral ve vajinal yola alternatif olarak sublingual uygulama ortaya atılmıştır. Suda kolaylıkla eriyen misoprostol tabletlerin, dil altına yerleştirildikten 10-15 dakika içinde eridiği gözlenir. Medikal abortus amaçlı sublingual misoprostol kullanımı, gelecek vaat eden bir yoldur. Sublingual ve oral uygulama, vajinal misoprostolün su eklenerek veya tek başına kullanımına oranla daha hızlı etki başlangıcına sahiptir. Saxena ve ark. 6-12 gebelik haftasına sahip 100 kadını, vakum aspirasyondan 3 saat önce 400 mcg sublingual misoprostol uygulanan ve hiçbir ajan uygulanmayanlar olarak iki gruba ayırdıkları çalışmalarında, misoprostol kullanılan grupta ağrı skorları, kan kaybı, operasyon süresi ve komplikasyon oranlarının, yan etkiler artırmadan anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir(133). Aronsson ve ark. vakum aspirasyondan 3 saat önce oral veya sublingual 400 mcg misoprostol kullandıkları çalışmalarında, baseline dilatasyon derecesi ve servikal kanalı dilate etmek için kullanılan güç açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Sublingual misoprostolün, oral misoprostol ile karşılaştırıldığında daha etkin ve kan kaybının daha az olduğu, fakat yan etkilerin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (134).

12-22 gebelik haftaları arasında, intrauterin canlı veya ölü gebeliği olan hastalarda vajinal misoprostolün(her 2 saatte 200 mcg), dinoprost supozituarları(her 3 saatte 20 mg) kadar etkin olduğunu göstermiştir(118). Bu çalışmada canlı fetusu olan hastalara misoprostol uygulamasından önce fetal ölümü sağlayabilmek için, ultrason eşliğinde intrakardiyak potasyum enjeksiyonu yapılmıştır. Canlı fetus olan gebeliklerdeki etkinliğin saptanması için uygun bir çalışma olamamakla birlikte, misoprostol alan hastalarda ateş, uterin ağrı, kusma ve ishal yan etkileri daha az olmuştur. Misoprostol dinoprostona kıyasla daha ucuzdur ve kullanımı daha kolaydır. 12 saat aralıkla uygulanan 200 mcg, 400 mcg ve 600 mcg misoprostol dozlarının karşılaştırıldıklarında, 48 saat içinde sırasıyla % 70.6, % 82 ve % 96 oranlarında abortus oluşmuştur. Fakat kusma, ishal ve ateş gibi yan etkiler doz ile birlikte artmıştır(135). Vimala ve ark. ilk trimester gebelik terminasyonundan 2 saat önce, servikal olgunlaştırma amaçlı 125 mcg intramusküler 15-metil-prostaglandin F2alfa ile 400 mcg sublingual misoprostolü karşılaştırmışlardır. Sublingual misopostol grubunda, ortalama servikal dilatasyon daha yüksek iken, yan etkiler anlamlı olarak daha az rastlanmıştır. Operasyon süresi ve kan kaybı açısından fark saptanmamıştır. Yöntemin kabul edilebilirliği, sublingual misoprostol grubunda % 93.3 olmakla birlikte, % 6.6 hasta tabletlerin ağızda hoş olmayan bir tat bıraktığını ifade etmiştir. Bu sonuç diğer grupta % 76.6 olarak saptanmıştır(136).

Misoprostol doğum indüksiyonu amacıyla, daha düşük dozlarda kullanılır.. Wing ve ark. 276 hastada indüksiyon öncesi servikal olgunlaşma amacıyla, 3 saatte bir 25 mcg misoprostol ile 0.5 mg PGE2 jelin intraservikal kullanımını karşılaştırmışlardır.. Etkinlikleri eşit olmasıyla birlikte, misoprostol daha ucuzdur(137).

Uterin atoni sebebiyle olan postpartum hemorajilerin tedavisinde uygulanan rutin metodlar işe yaramadığında, PGF2alfa analogunun % 80-90 etkili olduğu bildirilmiştir(138). Prostin 0.25-0.5 mg dan, toplam 4 doz tekrar edilerek intramusküler olarak kullanılabilir. Şiddetli hipertansiyonu veya semptomatik astımı olanlarda kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, parenteral ilaçların bulunmadığı yerlerde hayat kurtarıcı olabilir.

Yapılan geniş çalışmalarda, gastrik ülser endikasyonu ile günde 1600 mcg'a kadar olan dozlarda kullanılan misoprostolün, klinik olarak anlamlı bir yan etkisi saptanmamıştır(139). En önemli yan etkiler bulantı, kusma, doz bağımlı diare, karın ağrısı ve

şişkinliktir. Bu yan etkiler, her gün misoprostol kullanan hastaların % 11 'de rastlanmıştır. 1600 mcg/gün'e kadar olan dozların güvenilirliği gösterilmiştir(140). 3000 mcg üzerindeki dozlarda 2 hastada hipertermi, hipoksi,ve rabdomiyolizis rapor edilmiştir(141, 142). Oral alımda misoprostolün en sık görülen yan etkisi % 13 oranla diaredir. Aç karınına alındığında bu yan etki olasılığı artar. Vajinal misoprostol ile yapılan çalışmalardan birinde bulantı ve kusma oranları sırayla % 57 ve % 29 dur. Prostaglandin analoglarının uygulanım doz ve yollarına bağlı olarak, bu yan etkilerin şiddeti değişir. Bulantı, kusma ve diare genellikle kendini sınırlar ve tedavi gerektirmez.

Misoprostol kullanımına ait diğer bir olumsuz etki, PGE1'in santral etkisi ile oluşan ateştir. Creinin ve ark. ilk trimester abortuslarında vajinal misoprostol uygulanımı sonrası doz ile ilişkili olarak, kadınların % 31'de ateş ve titreme rapor etmişlerdir. Herabutya ve O-Prasertawat doz 600 mcg olduğunda, bu yan etkinin görülme oranını % 28 olarak bulmuşlardır(135). Başka bir çalışmada 400 mcg ve 200 mcg vajinal misoprostol uygulanımı sonrasında, sırayla % 2 ve % 0 oranında ateş görülmüştür(143). Her 3 saatte bir 400 mcg veya 12 saatte bir 200 mcg vajinal misoprostol uygulamaları sonrası yapılan çalışmada ise, ateş insidansı 0 dan % 8 kadar değişiklik göstermiştir(144). Bu farklılık doz ve uygulama sıklığına bağlıdır. Ateş genellikle misoprostol sebebiyle olabileceği gibi, bazı çalışmalar mifepriston ve metotreksat sırasında da ateş olabileceğini bildirmiştir(145, 146, 147).

Hayvan çalışmalarında fetotoksik, teratojenik ve karsinojenik etki saptanmamıştır.(120, 148, 149). Fakat misoprostol kullanımından sonra abortus yapmayı başaramayan gebelerden doğan bebeklerde, bazı konjenital anomaliler tesbit edilmiştir(150, 151, 152). Misoprostolün ilk trimesterde kullanımının, organogenez sırasında hafif uterin kontraksiyonlara yol açarak kan akımını azalttığı ve dolayısıyla fetal anomalilere sebep olduğunu savunan yayınlar mevcuttur(152). Misoprostol ile ilişkili bulunan ilk anomali, 400 veya 600 mcg misoprostol tabletlerin vajinal ve oral yollarla uygulanan annelerin çocuklarında görülen frontal veya temporal kemik defektleridir(150). Gonzalez ve ark. limb anomalileri olan 7 vaka bildirmiştir(151). Schuler ve ark. 86 tane misoprostole maruz kalmış infant ile, 86 tane karşılaşmamış olan infantı karşılaştırdığı çalışmasında, major ve minor anomali oranlarında anlamlı fark bulmamıştır(153). Fakat misoprostol kullananlarda spontan abortus riskinin artmış olduğu gözlenmiştir.

## İNDUKLENEN ABORTUS

### CERRAHİ ABORTUS

Gebeliğin sonlandırılması amacıyla farklı cerrahi metodlar kullanılmıştır. Dilatasyon ve küretaj, güç kaynaklı vakum aspirasyon, manuel vakum aspirasyon veya histerotomi bunlardan birkaçıdır. Tüm metodlar için lokal veya genel anestezi kullanılabilir. Kürtaj öncesi medikal veya mekanik servikal hazırlama, servikal veya uterin yaralanmaların insidansını azaltır.

Vakum aspirasyonun aşırı kanama, inkomplet abortus, servikal yırtılma, uterin perforasyon gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir(154). Toplam komplikasyon oranı % 4-10 arasında değişir. Vakum aspirasyonu sırasında, servikal dilatasyonda zorlukla karşılaşıldığında bu risk artar. Mekanik dilatasyon sonrası, servikal konnektif dokuda histolojik inceleme yapıldığında, yırtıklar tespit edilmiştir(155). Bu nedenle, operatif morbiditeyi azaltmak için birçok servikal olgunlaştırıcı ajan hakkında araştırma yapılmıştır. Laminaria tenced, sentetik prostaglandin analogları(156,157) ve mifepristonun vakum aspirasyon öncesi servikal olgunlaştırmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Gebelik haftasının kesin saptanması kürtaj öncesi belirlenen en önemli hazırlıktır. Cerrahi abortus öncesi, menstrüel hikayeye güvenilerek hesaplanan gebelik haftası değil de, ultrasonografi ile saptanan gebelik haftası esas alınır (158). Sıklıkla suction küretaj uygulanır.

Bu teknik uterin içeriğinin negatif basınç ile boşaltılmasıdır. Vakum kaynağı genellikle elektrikli pompa veya elle tutulan şırıngadır. Yapılan işlem, serviksin 12 mm den daha az dilatasyonu ve daha sonrasında uterin içeriğinin boşaltılmasıdır. Uygulayıcılar yıllardır servikal dilatasyon amacıyla metal veya plastik dilatörler kullanmışlardır. Son zamanlarda PGE1 analogu olan misoprostolün, oral veya vajinal kullanımı popüler hale gelmiştir. 400 mcg misoprostolün kürtajdan 2-3 saat önce vajinal uygulanımı serviksi yumuşatır ve açılmasını kolaylaştırır(159).

Serviks dilate edildikten sonra plastik kanul uterin kaviteye sokulur ve negatif basınç sağlanarak küretaj başlatılır. Kanüller 4-14 mm arasında değişir. Suction küretaj keskin küretajdan daha güvenli, hızlı ve konforludur. Lokal anestezi ağrı kontrolündeki en sık

kullanılan yaklaşımdır. Lichtenberg ve ark çalışmasında hastaların % 58 paraservikal blok ile oral analjezik, % 32 kombine paraservikal blok ve intravenöz sedasyon ve % 10 genel anestezi kullanılmıştır(158). Lokal anestezi genel anesteziye kıyasla daha güvenli ve ucuzdur. Lokal anesteziyle operasyon sırasında kötü menstrüel kramplara benzer ağrı hissi olabilir. Bu rahatsızlık operasyon sonrasında zamanla azalır. Thonneau ve ark. çalışmasında lokal anestezi altında gebelik terminasyonu yapılan hastalar arasında, 2 hafta sonra yapılan kontrole gelenlerde % 3.4 komplikasyon saptanmıştır. Bunların çoğunluğunu erken komplikasyon olarak değerlendirilen % 1.7 oranında inkomplet abortus oluşturur. Geç komplikasyonlar ise % 1.2 oranında rest plasenta ve endometrittir. Lokal anestezi altında uygulanan vakum aspirasyonun etkinliği diğer metodlar ile benzerdir. Bu çalışma lokal anestezi altında uygulanan vakum aspirasyonun etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamıştır(160). 63 gün ve altında gebeliğe sahip olan 56 kadında, lokal anestezi ile yapılan manuel vakum aspirasyonunun kolaylık, kabuledilebilirlik ve etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, hastaların % 98'i başarılı bir müdahale geçirmiş ve ek bir tedaviye gerek kalmamıştır. % 98'i müdahaleden memnun kalmıştır. % 86'si arkadaşlarına tavsiye edeceklerini ve % 80'i gelecekte ihtiyaç duymaları durumunda, aynı metodu tercih edeceklerini belirtmişlerdir(161).

Kürtaj sonrası hasta bir odada 30 dakika boyunca takip edilir. Klinikten çıkmadan önce sık rastlanan komplikasyonlar hakkında bilgilendirilirler. Hastalar sıklıkla bir korunma yöntemi seçmiş biçimde kliniği terkederler. Aspire edilen doku makroskopik olarak incelenir. Konsepsiyon ürünlerinin patolojik incelemesi gereksizdir(162). Rh negatif olan kadınlara Rh immunoglobulini verilir. Kadınlar kürtajın olduğu aynı gün günlük aktivitelerine geri dönebilirler.

Kontrol viziti genellikle 2-3 hafta içinde planlanır. Fakat bu vizitin yararlılığı tartışmalıdır, çünkü hastaların yanında fazlası geri dönmez. Bu ziyaret kullanmaya başlanan kontrasepsiyon yöntemini kontrol etmeye ve varsa şikayetlerin dinlenmesine yarar. Yöntemin tipi riskin bir başka belirleyicisidir. İlk trimester abortuslarının hemen hepsi vakum küretajla yapılmaktadır. Hem gestasyonel yaş hem de kürtaj için seçilen metod, kürtaj güvenliğini etkiler. Genel olarak, kürtaj ne kadar erken uygulanırsa o kadar güvenli olur. Ölüm riski söz konusu olduğunda, suction küretaj erken gebeliklerde en yaygın olarak kullanılan ve en güvenli olan metoddur. Suction küretaj keskin kürtajdan daha güvenlidir. Bunun yanı sıra, medikal abortus daha az komplikasyon oranlarına sahiptir.

Cerrahi abortus işleminde, gebeliğin terminasyonunun kesin zamanı belirlidir. Bu yüzden uzmanlar, sıklıkla cerrahi abortus komplikasyonlarını üçe ayırmışlar, gecikmiş komplikasyonlar; cerrahi sonrasındaki 3 saat ile 28 gün arasında ve geç komplikasyonlar ise daha sonraki günlerde meydana gelir. Medikal abortus bu kadar açık tanımlamalara izin vermez. Çünkü süreç daha uzundur ve gebeliğin termine olacağı kesin zaman belirli değildir. Postabortus fazını kanama ve kramplara eşlik eden gebelik materyalinin düşürülmesinin oluşturduğu düşünülebilir. Bu saatler hatta günlerce sürebilir. Bunun peşinden gelen haftalar, sekonder postabortus fazını oluşturur ve hasta, fizyolojik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan semptomlarla yüzleşir.

"İnkomplet Abortus" terimi cerrahi ve medikal abortus arasında değişiklik gösterir. Tani cerrahi abortusda, retrospektif olarak reaspirasyon sonrasında elde edilen materyalin histolojik incelemesi sonucu konur. Klinik olarak inkomplet abortus düşünülen vakaların çoğunda, histolojik inceleme sonucunda hematometra ile uyumlu olan kan pıhtıları gösterilmiştir. Dünya çapında yapılmış yayınlarda gösterilmiştir ki, ilk trimester cerrahi abortuslarından sonra, reaspirasyon oranı % 0.35 ile % 1.96 arasında değişir. Bu oranlar hematometra ve rest plasentanın her ikisini de içerir(158). Medikal abortusda inkomplet abortus, missed abortus terimi ile benzer olarak kullanılır. Bu belirlenen zaman süreci içinde, hastanın gebelik materyalini atamaması ve bunun sonucunda cerrahi boşaltma yoluna gidilmesi anlamına gelir. Bu tanı prospektif olarak, ultrasonografide persistan gestasyonel kesenin görülmesi ile konur. 49 güne kadar gebeliğe sahip kadınları içeren geniş kapsamlı çalışmalarda, inkomplet abortus oranı mifepriston-misoprostol kullanımında(163, 164) %0.16 ile %5, metotreksat-misoprostol kullanımında ise(165) % 1.4 ile % 8 arasında değişir. Tabii ki bu oranlar, gebelik materyalinin atılması için beklenen zaman ve uygulayıcının müdahale için bekleme eşiği gibi, bir çok faktöre bağlıdır.

"Başansız Abortus" terimi cerrahi abortusta gebeliğin devamı anlamına gelir. Sıklıkla suction küretajın tekrarı gerekir. Creinin ve Edwards(166) beta HCG'nin sensitive ölçümleri, operasyon öncesi ve sonrasında hemen yapılan ultrasonografi ve manuel vakum aspirasyonunu kullandıkları 2399 kişiyi içeren çalışmalarında, 6 hafta ve altındaki gebeliğe sahip hastaların sadece % 0.25'nin reaspirasyona ihtiyaç duyduğunu ve bunların % 0.13'nün gebeliğin devamı sebebiyle yapıldığını rapor etmişlerdir. Diğer reaspirasyonların sebebi ise hematometradır. Medikal abortusda bu terim, hastanın abortusunun herhangi bir sebepten

dolayı tamamlanması (inkomplet abortus, gebeliğin devamı, hemoraji ve hastanın isteği dahil olmak üzere) için cerrahi boşaltmaya gerek duyulduğunda kullanılır.

Cerrahi abortusda tipik olarak, hemoraji 500 ml ve üzerindeki kan kaybı olarak ifade edilir. Bazı çalışmalarda, ilk trimester abortuslarında kan kaybının sınırı 250 ml olarak belirlenmiştir(158). Böyle bir kantitatif tanımlama, sıklıkla ofis ortamının dışında meydana gelen medikal abortusda mümkün olmamaktadır. Bu yüzden uygulayıcılar hemorajiyi çeşitli klinik parametrelerle tanımlarlar. Sonuç olarak, müdahaleyi gerektirecek kadar hemoraji, erken cerrahi ve medikal abortusun her ikisinde de % 1'den az oranda rastlanmıştır(167). Erken medikal ve cerrahi abortus komplikasyonları karşılaştırıldığında, hemoraji ve gebelik devamını içeren ciddi komplikasyonlar her iki grupta da düşük oranda rastlanır. İnkomplet abortus nedeniyle müdahale medikal abortusta cerrahi abortusa kıyasla daha sıktır. Bu oranlar yöntemin içeriği, gestasyonel yaş, tanı kriterleri, bekleme süreci ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir(167). Bazı cerrahlar uterus atonisi ve kanamayı en aza indirmek için kısa dönem metilergonovin maleat tedavisi ile hastaları eve gönderirler. Bu tedavi yapılan çalışmalardan edilen kanıtlarla desteklenmemektedir (168). Kan transfüzyonunu gerektirecek kanamaya hemen hemen hiç rastlanmaz. Hematometra operasyon sonrası uterin kavite içerisine kan pıhtıları ve kan dolarsa olur. Artan alt karın ağrısına eşlik eden, genişlemiş uterus ile birlikte kanamanın az veya hiç olmaması tanıya götürür. Uterusun aspirasyonun hemen tekrarlanması, hem tanı koydurucu hem de tedavi edicidir. Operasyon sonrası devam eden vaginal kanamaya sebep olan rest materyalin tanı ve aynı zamanda tedavisi tekrarlanan aspirasyon ile olur.

Enfeksiyon, kanama, akut hematometra ve plasenta retansiyonu en sık rastlanan komplikasyonlardandır. Endometritis % 0.1-% 4.7'lik görülme oranlarıyla, cerrahi abortus sonrası en sık rastlanan komplikasyonlardan biridir(169). Uterusa enstrümantasyon uygulanmayan medikal abortuslarda, endometritisin % 0.09-% 0.5 oranında nadiren görüldüğüne dair yayınlar vardır(164). Proflaktik antibiotik kullanımı, enfeksiyon riskini azaltır. Bu yaygın olarak kullanılır (158) ve yararlılığı kanıtlanmıştır(170). Düzensiz vajinal kanama eşlik etsin yada etmesin, gebelik terminasyonundan sonra persistan pelvik ağrı tarifleyen her hastada akla endometrit veya inkomplet abortus gelmelidir. Enfeksiyon etkenleri genellikle polimikrobial olduğundan geniş spektrumlu antibiotikler tercih edilmelidir. En sık kullanılan antibiyotik doksisisiklidir.

Riskin başka bir belirleyicisi de anestezi yöntemidir. Genel anestezinin kullanıldığı bir çalışmada uterus perforasyonu, viseral yaralanma, kanama, histerektomi ve ölüm riskinin arttığı görülmüştür. Tercih edilecek yöntem gerektiğinde bilinçli sedasyonla desteklenen, paraservikal blok olmalıdır. Lokal anestezi ağrı kontrolündeki en sık kullanılan yaklaşımdır. Lokal anestezi genel anesteziye kıyasla daha güvenli ve ucuzdur. Lokal anesteziyle operasyon sırasında, kötü menstrüel kramplara benzer ağrı hissi olabilir. Bu rahatsızlık operasyon sonrasında zamanla azalır.

Geniş bir literatürde kürtajın uzun dönem güvenilirliği belgelenmiştir. İstemli kürtaj bir kadının üreme kapasitesine zarar vermez(171). Hatta iki ve daha fazla istemli kürtajın saptanabilen olumsuz etkisi yoktur. Prematür doğum, infertilite, ektopik gebelik, spontan abortus ve gebeliğin istenmeyen yan etkilerin sıklığı kürtaj sonrası artmaz(172). Plasenta previa sorusu ise henüz belirsizdir. Bazı çalışmalarda bu anormal plasenta yerleşimi riski sonraki gebeliklerde artmış iken, bazılarında bu artış saptanmamıştır (173).

İstemli kürtaj, kadınların ruhsal sağlığına da zarar vermez. Tersine, çoğu kadının yaşam kalitesinde artışa sebep olur(174). Aslında kürtaja karşı en sıklıkla verilen tepki derin bir rahatlama hissidir. Bazı çalışmalarda kürtajın kadının hayatındaki şiddetli bir krizi çözümlenerek ruhsal sağlığında da iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmuştur. İddia edildiği gibi "kürtaj sonrası travma sendromu" denen bir kavram geçerli değildir (175).

Kürtaj bir kadındaki kanser riskini artırmaz. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, meme kanseri riskini artırdığı one sürülmüştür. Fakat bunlara ait vaka-kontrollü çalışmaların sonucu ve İskandinavida yapılmış geniş kohort çalışmalarda, kürtajın koruyucu veya ilişkili bir etkisi saptanmamıştır(176). Kanıtların ışığında, Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal Kanser Enstitüsü'nün ortak kararı sonucunda, meme kanseri ile kürtaj arasında bir ilişkinin olduğunu destekleyen güvenilir bir kanıtın olmadığı açıklanmıştır.

## 2. MEDİKAL ABORTUS

Uygun olarak yapıldığında cerrahi abortus güvenilir olmasına rağmen, bazı kadınlar medikal abortusu tercih eder. Bunlar genç yaş grubunda ve henüz ailesini tamamlamamış

kadınlardır. Kadınların medikal abortusu tercih etmelerinin en sık nedeni invazif cerrahi ve anestezi riskinden kaçınmak istemeleridir. Medikal abortus amacıyla ilk kullanılan ajan, 1988 yılında Fransa'da kabul edilen mifepristondur. 1990'ların başlarında intrauterin gebeliklerin medikal terminasyonunda, metotreksat kullanılmaya başlanmıştır. Misoprostolün tek başına veya mifepriston veya metotreksat ile kombine edildiği tedavi rejimleri, ilk trimester terminasyonlarında yüksek başarı oranlarına sahiptir(121).

## 2. A. TEK BAŞINA MİSOPROSTOL

Medikal abortus amacıyla tek başına misoprostol kullanımı ümit vaadedici olarak görülmemiştir. Bugalho ve ark. 33-77 günlük gebeliğe sahip kadınlarda 200 ve 400 mcg misoprostolü tek ajan olarak kullandıkları çalışmalarında; sırasıyla % 46 ve % 66 oranında başarı saptamışlardır(177). Creinin ve Vittinghoff, 800 mcg vajinal misoprostol uyguladıklarında, % 47 başarı oranı rapor etmişlerdir(165). Carbonell ve ark. her 48 saatte bir, toplam 3 doz 800 mcg uyguladıkları çalışmalarında, daha yüksek başarı oranları bildirmişlerdir(127). Hastaların % 93.6 oranında komplet düşük olmuştur. Ve bununla birlikte, % 6.4 oranında suction kurtaj yapılmak zorunda kalınmıştır. Zikopoulos ve ark. 42 gün ve üzerinde gebeliğe sahip kadınlarda 24 saatte bir, toplam 3 doz, 800 mcg vajinal misoprostol uygulamıştır. 42 günlük gebeliğe sahip kadınlarda tek başına misoprostol uygulamasında % 96, 42-56 günlük gebeliğe sahip olanlarda ise % 86 başarı sağlanmıştır(93). Erken gebelikte vajinal misoprostol daha etkindir. Gebelik haftası ilerledikçe, oral misoprostolün etkinliğinin azaldığını rapor edilmiştir. Bunun yanısıra, geçmiş çalışmalarda vajinal misoprostolün etkinliğinin gebelik suresinden etkilenmediği bulunmuştur(113). Ngai 9 haftaya kadar gebeliğe sahip olan 80 kadını randomize olarak gruplara ayırdığı çalışmasında, 1.grupda misoprostol tek başına, 2.grupta su eklenerek uygulanmıştır. 800 mcg vajinal misoprostol 1, 3 ve 5.günlerde verilmiştir. Misoprostole su ilave edilen grupta, komplet düşük oranları daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Toplamda komplet düşük oranı % 85 olduğundan, klinik olarak kabul edilebilir bir metod olmadığını savunmuşlardır. Hastaların % 40'ı gelecekte cerrahi abortusu tercih edeceklerini ifade etmiştir. Tek başına misoprostol, düşük başarı oranları ve kabul edilebilirliğe sahip olduğundan önerilmemiştir(128).

Bunun yanısıra, Hamoda 56 gün ve altında gebeliğe sahip olan 49 kadına, hastanede 200 mcg oral misoprostol verilmesini takiben, 36-48 saat sonra 600 mcg sublingual misoprostolü evde uygulamaları soylediği çalışmasında, hastaların % 98'i evde abortus

yapmış ve sonuçtan memnun kalmışlardır. Sadece bir hastaya misoprostol uygulamasından beş hafta sonra, aşırı kanaması olması sebebiyle vakum aspirasyon uygulanmıştır. Evde uygulanan medikal abortus amaçlı misoprostolün kabul edilebilir ve kolay bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır(161).

Singh 8 haftaya kadar gebeliğe sahip olan 150 kadında, cerrahi vakum aspirasyona alternatif olarak, 800 mcg vajinal misoprostol uygulaması sonrasında, toplam 3 doz olacak şekilde, 3 saat arayla 400 mcg vajinal misoprostol uygulanmıştır. Komplet abortus oranı, ilk vajinal misoprostol uygulamasını takiben 15.günde % 84.7 iken, 43.günde % 96 idi. Ortalama vajinal kanama süresi 11.7 gün, normal menstrüasyon düzenine dönüş ise 35.5 gün olarak hesaplandı. Bu sonuçlarla, cerrahi vakum aspirasyonun etkinliğine yaklaşılmıştır.(178).

Medikal abortus fetusun morfolojik incelenmesinin gerekli olduğu, genetik anomali sebebiyle sekonder trimester gebelik terminasyonunun yapıldığı durumlarda D&C'e tercih edilir. Sekonder trimester gebelik terminasyonunda kullanılan vajinal misoprostolün etkinliğinin, fetusun ölü olduğu gebeliklere kıyasla, canlı fetusa sahip gebeliklerde daha az olduğu bulunmuştur(179). Fetal anomali endikasyonu ile gebelik terminasyonu yapılan kadınlarda, 6 saatlik aralarla verilen 400 mcg vajinal misoprostolün, 3 saatlik aralarla verilen 400 mcg oral misoprostolden daha etkin olduğu rapor edilmiştir(180).

## **2.B.METOTREKSAT VE MİSOPROSTOL**

Tüm dünyada uygulanan en sık medikal abortus yöntemi mifepriston kullanımını takiben bir prostaglandin analogu verilmesidir. Mifepristona ulaşılamayan yerlerde metotreksat ve misoprostol birlikte veya misoprostol tek başına kullanılabilen alternatiflerdir. Ektopik gebeliklerin medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılan metotreksat, intrauterin gebelikler için de kullanılabilir. Creinin ve ark. 56 günlük gebeliğe sahip 6 kadında, 50 mg/m2 metotreksatı takiben uygulanan 800 mcg vajinal misoprostolün abortus oluşturduğunu göstermiştir.(181). Başarı oranları % 83 ile % 98 arasındadır. Misoprostol olmaksızın metotreksat da tek başına, uygulamadan sonra ortalama 24 güne kadar kanama başlamasa da başarılıdır.Çok merkezli bir çalışmada, hastaların % 53'ünün misoprostolün ilk dozundan sonra, % 15'inin ise ek bir dozdan sonra düşük yaptığı gözlenmiştir. İlk metotreksat enjeksiyonundan 35 gün sonra, toplam % 92'sinde düşük başarılı olmuştur(165). Metotreksat-misoprostol şemasi mifepriston-misoprostol ile kıyaslandığında daha uzun sürer. Fakat daha

ucuzdur. Carbonell ve ark. metotreksat sonrası 3., 4. veya 5. günlerde uygulanan misoprostolü karşılaştırdıkları çalışmalarında etkinlik açısından fark bulamamışlardır(182). Metotreksat kemoterapi amaçlı yüksek dozlarda kullanıldığında, fetal anomalilere sebep olabilen bir antimetabolittir. Erken gebelikte, düşük dozlarda oral metotreksat kullanımının teratojenik etkisinin olduğu gösterilmemiştir(150). Bir başka çalışmada ise, abortus ile sonlanmayan gebeliklerde, ilk trimesterde metotreksat kullanılmasının, diğer folik asit antagonistleri gibi konjenital defektlerin oluşmasına sebep olabildiği söylenmiştir. Metotreksat antineoplastik ajan olarak kullanılmasına rağmen, abortus yaptıran dozlarında yan etkisi yoktur(183, 184).

## 2. C. MİFEPRİSTON VE MİSOPROSTOL

Mifepriston bir progestin norethidron derivatıdır. Progesteron reseptörüne bağlanarak antiprogestin etki gösterir. Endometrial duvardan trofoblastın ayrılmasını sağlar. Mifepriston endojen uterin prostaglandin üretimini artırmasının yanısıra, uterusu eksojen prostaglandinlere hassas hale getirerek etkisini gösterir. Serviksi yumuşatarak gebelik materyalinin atılmasına izin verir. Mifepristonun kullanımının ardından, düşük doz prostaglandin analogunun eklenmesi etkinliği % 92-96 civarına çıkarmıştır(185). Mifepriston tedavisi yüksek oranlarda komplet abortus ile sonuçlanır. Metotreksat ile misoprostolün birlikte veya misoprostolün tek başına kullanımından daha hızlı şekilde gebelik materyalinin atılmasını sağlar (186, 187).

Misoprostol, mifepriston ile sıklıkla kullanılan prostaglandin analogudur. Güvenilir olması, ucuzluğu ve oda ısısında stabil oluşu tercih edilme sebebidir. Misoprostol ayrıca daha yavaş absorpsiyona uğradığı ve düşük pik serum düzeyine ulaştığı vajinal yolla da uygulanabilir (124). Ayrıca vajinal misoprostolün, servikal ve uterin etkileri vardır. Klinik olarak misoprostolün vajinal uygulanımı, daha yüksek etkinliğe sahiptir ve gebeliğin devamı çok düşük oranlarda görülür (113, 188).

U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilen medikal abortus amaçlı mifepriston ve prostaglandin analogu tedavisi; 49 günlüğe kadar gebeliği olan kadınlarda tek doz 600 mg oral mifepristonu takiben, 48 saat sonra 400 mcg oral misoprostolün verilmesini içerir. Bu gebeliklerin % 92-99'u komplet abortus ile sonuçlanır (163,164, 186). Kadınların % 2-5'i misoprostol uygulamasından önce abortus yapar (164, 188). Gestasyonel yaşın ve gebelik lokalizasyonunun tayininden sonra mifepriston uygulanır.

FDA, uygulamadan 2 gün sonra kontrole gelinmesini önerir. Misoprostol uygulaması sonrasında abortus olmazsa, ek misoprostol dozları verilebilir. Abortusun kesin saptanması için 2 hafta sonra kontrol yapılır. Komplet abortus olmamışsa suction küretaj uygulanır. FDA tarafından onaylanan mifepriston dozu yüksektir. 200 mg lık doz, prostaglandin analogu ile kombine edildiğinde, en az 600 mg lık doz kadar etkilidir (164, 189). Başlangıçta misoprostol oral olarak verilmiştir. Fakat vajinal uygulama yolu muhtemelen ilacın kan düzeylerinin uzun saatler süresince korunmasını sağladığından çok daha etkindir(190). Mifepriston pahalı olduğundan düşük doz uygulaması daha ekonomiktir.

Misoprostol uygulanımı sonrasında yan etkiler olmuştur (189). Mifepriston sonrasında misoprostol kullanımı arasındaki süre, FDA tarafından önerilenden daha erken bir zaman da olabilir. Uygulamalar arasındaki süre kısaltıldıkça, abortus zamanı kısalır ve kabul edilebilirlik artar(191). Mifepriston alan kadınların yaklaşık yarısından fazlası, uygulamadan sonraki 48 saat içinde vajinal kanaması başladığından (164); misoprostolün daha erken uygulanması bu istenmeyen yan etkiyi azaltır. 6-8 saatlik interval şeklinde olan standart uygulama etkisizdir. Bunun yanısıra, Schaff ve ark.(188, 191) 2 multicenter çalışmalarında randomize olarak, 200 mg mifepriston uygulanımından 24 veya 72 saat sonra 800 mcg vajinal misoprostol kullanmıştır. Bu uygulamanın oral misoprostolden daha etkin olduğu gösterilmiştir. 2 hafta sonra yapılan kontrollerde, komplet abortus olduğunun belirlenmesi, vajinal ultrasonografi ile teyit edilebilir (188, 189). Yapılan ultrasonografinin amacı, gestasyonel kesenin olup olmadığını belirlemektir. Harwood ve ark. (192) medikal abortus sonrası yapılan ultrasonografide, uterus içerisinde kanama ve pıhtı alanları normal olarak kabul etmişlerdir. Endometrial çizginin kalınlığının, düşük başarısını tahmin etmede kullanılamayacağını savunmuşlardır.

Kadınlar misoprostol uygulamasını, mifepriston verilmesinden 1 ile 3 gün sonra doktora başvurmadan kendi başlarına da yapabilirler (189, 191). 200 mg oral mifepriston ile 800 mcg vajinal misoprostolun kullanıldığı 2 adet geniş kapsamlı çalışmada (189, 191); kadınların % 90'1 önceki abortus deneyimlerinden , gestasyonel yaştan ve mifepriston ile misoprostol uygulanımı arasındaki süreden bağımsız olarak, evde yerleştirilen misoprostolü kabul edilebilir bulmuştur.

Son kanıtlarla birlikte 200 mg mifepristonu takiben 24-72 saat içinde uygulanan 800 mcg vajinal misoprostolun, 63 güne kadar olan gebeliklerde, etkin olarak medikal abortus amaçlı kullanılabilmesi belirlenmiştir. Bu kadınların % 98'inde komplet abortus sağlanır. Kısa amenore sürelerine sahip olan gebeliklerde sonuçlar daha iyidir. 42 günden daha kısa gebeliklerde % 98 etkiliyken, 63 günden uzun gebeliklerde % 83 etkindir.

Kanama tipik olarak misoprostol uygulandıktan 3 saat sonra başlar. Medikal abortus sonrası kanama süresi çalışmalar arasında çeşitlilik gösterir. 2 çalışmada, ortalama kanama süresi 9 gün (1-32 gün) (113, 163) olarak bulunmuştur. David ve ark.(193) ilaç uygulamaları sonrasında, kadınları kanama günlükleri ile takip etmişlerdir. Ortalama 14 gün vaginal kanama ve 10 gün lekelenme olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, kanama ve lekelenme birlikte ortalama 24 gün sürer. Çalışmalarda daha uzun bir süre belirlenmemiştir.

Medikal abortus amacıyla verilen ilaçların teratojenik etkileri, gebeliğin devam etmesi durumunda büyük önem taşır. Mifepristonun kanıtlanmış bir teratojenik etkisi yoktur.

## **2. D. MİFEPRİSTON VE GEMEPROST VEYA SULPROSTON**

Yaklaşık 17 bin olguluk bir seride, mifepristonun sulproston veya gemeprost ile kombine kullanımı, 63 güne kadar gebeliği olanlarda, medikal abortus yöntemi olarak % 95'den fazla komplet abortus oranına sahiptir(194). Bu zamana kadar rastlanılan en büyük komplikasyon, biri ölümle sonuçlanan üç miyokard infarktüsüdür. Bunların tümü 35 yaş üzerinde ve çok sigara içen kadınlarda gerçekleşmiştir ve sulproston uygulaması sırasında olmuştur(195). Gemeprost ile böyle bir yan etkiye rastlanmamıştır. Başka bir prostaglandin analogu olan misoprostolün, sulprostona oranla daha az yan etkisi ve daha geniş bir güvenlik aralığı vardır(163). 49 günlük amenoreye sahip olan kadınlarda, mifepristonun vajinal yoldan uygulanan gemeprost (Cervagem; Rhone-Poulenc Rorer, helsingborg, Sweden) ile birlikte kullanımı oral misoprostol ile kullanımından daha etkilidir(191). El-Refaey ve ark. ise misoprostolün en az gemeprost kadar etkin olduğunu rapor etmişlerdir(192). İlk trimester gebelik terminasyonunun yanısıra, sekonder trimester gebelik terminasyonunda da vajinal gemeprost uygulamasının etkin ve güvenli bir yol olduğu rapor edilmiştir.

Sıklıkla ilaçların neden olduğu yan etkiler, prostaglandin analoglarının kullanımına bağlıdır. Yan etkiler gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma ve diare) ve

termoregulator değişiklikleri(ateş, titreme ve sıcak basmaları) içerir. Abortusun ayrıca kendisi aşırı kanamaya ve pelvik kramplara, bunun yanısıra başağrısı ve başdönmesi gibi yan etkilere sebep olabilir. Medikal abortusta yan etkiler belli bir süreç içinde ortaya çıkar. örneğin, aşırı kanama beklenen bir yan etkidir. Fakat kan transfüzyonu veya cerrahi boşaltma ihtiyacı gerektirecek boyutta olursa, bir komplikasyon olarak değerlendirilir. Benzer olarak pelvik kramplar ile karşılaşılabılır, ancak nadiren hastaneye yatarak parenteral analjezik verilmesine neden olabilir.

Metotreksat-misoprostol kullanımı sonucu kramplar UK'de yapılan çalışmalarda >% 75 gözlenmiştir(165). Ağrı çoğunlukla misoprostol uygulaması sonrasında olur. US'de metotreksat-misoprostol kullanılanmlan çalışmalarda katılımcıların % 75'den fazlasında kramp rapor edilmiştir. Mifepriston-misoprostol kullanılan klinik çalışmalarda kadınların % 90'dan fazlasında kramplar olmuştur. Ağrı sıklıkla misoprostol uygulamasından sonra meydana gelir. Spitz ve ark.gestasyonel yaş ile ağrı insidansı arasında ilişki bulunamamış olmasına rağmen; 49 günden küçük gebeliğe sahip olanlarla karşılaştırıldığında, 50-63 gün arasında gebeliğe sahip olanların çoğu, anlamlı olarak ağrıyı şiddetli olarak değerlendirmiştir(164). çalışmalardaki kadınların çoğu ağrıyı, menstrüel ağrıdan biraz fazla olarak tarif etmiştir.

Medikal abortusdan sonra kanama süresi, göreceli olarak daha uzun olmasına rağmen, hemoglobin değerlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler nadiren olur. Creinin ve Vittinghoff metotreksat-misoprostol kullanılan 139 hastanın hiçbirinde, hemoraji sebebiyle suction küretaj veya transfüzyon yapılmamıştır(165). Creinin ve ark. metotreksat-misoprostol kullanan 300 hastanın, yalnızca %0.3'de hemoraji sebebiyle cerrahi müdahale uygulanmıştır(181). McKinley ve ark. çalışmasında, mifepriston-misoprostol kullanan 220 hastanın 12'sinde hemoglobin seviyesinde 2g/dl'den daha fazla düşüş saptanırken, bunların hiçbirinde acil küretaj veya transfüzyona ihtiyaç olmamıştır(191).

Cerrahi abortusların çoğu jinekologlar tarafından uygulansa da medikal abortus daha geniş bir doktor kesimi tarafından uygulanır. Bunlar aile hekimlerini ve pratisyenleri kapsar. Medikal abortusu uygulayan hekimin suction küretaj yapma deneyimi veya aletleri yoksa ileri bir merkeze sevk etmelidir.

Howie ve ark. 1993 yılında yapılan çalışmalarında medikal abortus veya vakum aspirasyon uygulanan kadınların 2 yıllık takipleri ile sağlık durumları tanımlanmış ve karşılaştırılmıştır.. Abortusdan ortalama 26 hafta sonraki takipte, doktora ihtiyaç duyduran morbiditenin olup olmadığı, psikiatrik problemler için yardım alıp almadıkları, menstrüel düzensizlikler ve o anki sağlık durumları sorgulandığında; üreme ve psikolojik sağlık açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Vakum aspirasyonu tercih edenlerin % 9'u, medikal abortusu seçenlerin % 11'i gelecekte farklı bir metod seçeceklerini ifade etmişlerdir. Vakum aspirasyon medikal abortustan anlamlı olarak daha kabul edilebilir bulunmuştur(196).

Henshaw 9 haftadan küçük gebeliğe sahip 363 kadının katıldığı çalışmada; 73 kadın medikal abortusu, 95 kadın vakum aspirasyonu tercih ederken, geriye kalan hastalar randomize olarak 99'u medikal abortus, 96'si vakum aspirasyonu yapılmak üzere ayırmıştır. Medikal abortus rejimini, 600 mg mifepristonu takiben, 48 saat sonra 1 mg vajinal gemeprost uygulanmasını içermektedir. Medikal abortus için randomize olarak seçilen hastaların % 22'si gelecekte vakum aspirasyonunu seçeceklerini ifade ederken, vakum aspirasyonu olmak üzere randomize olarak seçilenlerin % 2'si gelecekte medikal abortusu tercih edeceklerini ifade etmişlerdir. Gestasyonel yaş, kadınların tercihlerinde önemli rol oynamıştır. 50 günden küçük gebeliğe sahip olanlarda, tercih açısından fark olmazken; 50-63gün arasındakiler çoğunlukla vakum aspirasyonu tercih ettiler(197).

İlk trimester gebelik terminasyonunda vakum aspirasyon, daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Medikal abortus başarı oranlarının etkileyici olmasıyla birlikte, uygulayıcılar deneyim kazandıkça daha fazla ilerleme kaydedilecektir.

### **3. OFİS-OPERATİF HİSTEROSKOPİ (H/S):**

#### **3.1 HİSTEROSKOPİDE TARİHÇE**

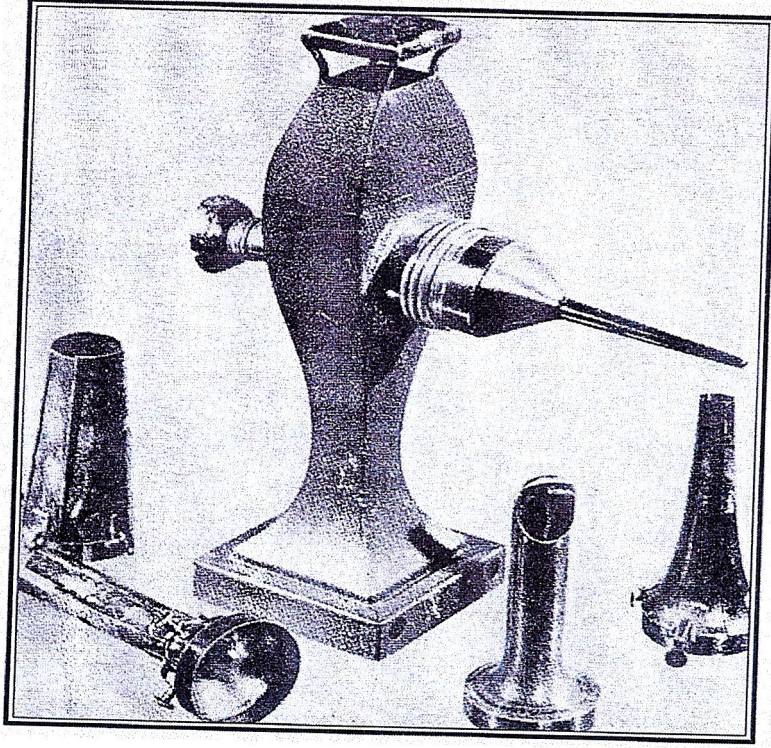
Endoskopinin kullanımı 200 yıllık bir geçmişe sahiptir. Jinekolojik endoskopik girişimlere anal ve vajinal spekulumlarla başlanarak (198), dilatasyon ve gözlem için sabit olarak dizayn edilen tüplerden daha kompleks enstrümanlara doğru gelişen sistemlerle bugünkü modern görünümüne ulaşmıştır (199).

Histeroskopinin tarihi gelişimi 3 ayrı döneme sahiptir:

1. Teknik nedenlere bağlı olarak erken dönemde uygulanan kontakt histeroskopi evresi.
2. Dilatasyon ortamı ile panoramik histeroskopinin uygulandığı evre.
3. Uterin kavitenin vizüalizasyonunun en iyi şekilde yapılabildiği, modern teknolojinin kullanıldığı, kontakt histeroskop, mikrohisteroskop, panoramik histeroskopi tiplerinin uygulandığı modern evre ve ofis histeroskopi dönemi.

Endoskopi uygulamaları 1805 yılında; Bozzini'nin üretra, vajina ve rektum gibi doğal boşlukları gözlemek için aynalar aracılığı ile iletilen mum kaynaklı ışığı ve içi boş basit tüp sistemini kullanımı ile başlamıştır (şekil 2) (200). İlk başarılı endoskopik çalışma olarak nitelendirilebilecek uygulama ise, 1853 de Desormeaux tarafından tanımlanmıştır. Desormeaux (201) geliştirmiş olduğu basit bir tüple, ışık kaynağı olarak kullandığı mumu direkt tüpün bir ucundan tutarak, özellikle üretra ve mesanenin incelenmesini gerçekleştirmiş ve bu işlemin uterus için kullanımını da önermiştir (şekil 3).

İlk başarılı histeroskop 1869 yılında "Medical Press and Circular" da Pantaleoni tarafından tanımlanmıştır. Pantaleoni aynı şekilde Laminaria ile servikal kanalın dilatasyonunu da ilk olarak gerçekleştirmiştir. Kullandığı histeroskop üretraya kolayca girebilecek kadar ufak çaplı basit bir tüpten ibaret olup, uterin kavitenin aydınlatılması için konkav aynalarla yansıtılan mum ışığından yararlanmıştır. Pantaleoni (202) bu enstrüman ile 60 yaşındaki bir olguda endometriyal polip varlığını saptayabilmiş ve bunu uterin kaviteden uzaklaştırmıştır.



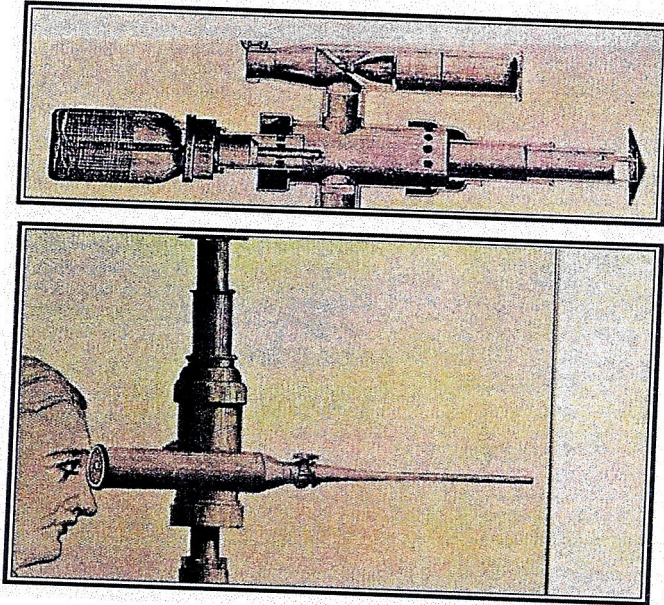
Şekil 2: 1807'de Bozzini tarafından tanımlanan enstrümanlar.

Uterusun panoramik görünümünün sağlanması uterin duvarların birbirinden uzaklaşması ile mümkün olabilmektedir. Bu amaçla, Blondel 1893 de birbiri içine geçen iki tüpten oluşan bir sistem geliştirmiştir. Burada dışarıda yer alan tüp uterin duvarların birbirinden ayrılması, içteki tüp ise uterin kavitenin gözlenmesinde kullanılmıştır (203).

Maximilian Nitze, 1877'de geniş görüntü alanının sağlanmasını amaçlayan optik lensleri geliştirmiş, görüntünün büyümesini başarmış ve endoskopta birlikte ışık kaynağını tüpün distal ucuna yerleştirmiştir. Modern endoskopinin babası olarak tanımlanabilen Nitze (204) 1879'da sistoskop ve üretroskop olarak tanımladığı yeni enstrümanlar geliştirmiştir. Işık kaynağını elektrik akımı ile sağlamış, su ve hava ile distansiyonu gerçekleştirmiştir (şekil 4). Nitze, çalışmalarını mesane ve üretrada uygulamış, uterin kavitenin incelenmesi için de anatomik zorluklarına rağmen çalışmalar yapmıştır (205).

Heineberg, 1914'te lenslerin önünü kapatarak görüntüyü engelleyen kanın temizlenmesi için su fişkırtıcı bir sistem geliştirmiştir. Bu çalışmalarıyla; submüköz myom, malign tümörler, endometriyal polipler, endometriyal hiperplazi gibi patolojilerin ayırıcı tanısına katkıda bulunmuştur (206). Tüplere kadar endometriyal alanlarda devamlı sıvı dolaşmasını sağlayan su irrigasyon sistemini de geliştirerek işlem boyunca temiz bir görüntü sağlayabilmiştir.

1925'de Dr.I.C.Rubin, Nitze'nin sistoskop modelini daha da geliştirerek uterin kavitenin distansiyonu için yeterli insuflasyon ve illuminasyonu gerçekleştirmiştir (206). Rubin, uygun basınçta sürekli CO2 gazı vererek uterin distansiyonu sağlamıştır. CO2 gazı peritoneal kaviteden hızlı rezorbe olduğu için tercih edilmiştir. Rubin, travmadan kaçınmak için histeroskopun ucunu oval hale getirmiştir. Ayrıca, doğrudan gözlem altında yardımcı aletlerin uterin kaviteye ulaşmasını sağlamış ve postmenstrüel fazda az damarlanma ve daha az kalınlıkta endometriyal alan nedeniyle görüntünün sekretuar fazdan daha iyi olduğunu bildirmiştir. Rubin'in histeroskopi çalışmalarında kurduğu sistem ve kavramlar bugün hala modern histeroskopi için geçerliliğini korumaktadır.



Şekil 3: 1865; Desormeaux'un geliştirdiği enstrüman

1928'de Gauss, etkili distansiyonu hastadan 50 cm yukarıdaki suyun, yerçekimi etkisi ile uterin kaviteye ulaştırılmasıyla sağlamıştır (208).

1954'de Mohri ve arkadaşları, embriyoskopi ile 17. hafta gebeliklerde fetusun gözlenmesi çalışmalarını yapmışlardır. Aynı zamanda ilk tuboskopi da yapmışlardır. Uygun anatomik durumlarda, bu hassas aleti tubal lümene yerleştirebilmiş ancak aydınlatma zayıf ve görüntü bulanık kaldığından tekniği çok ileri götürememişlerdir (209).

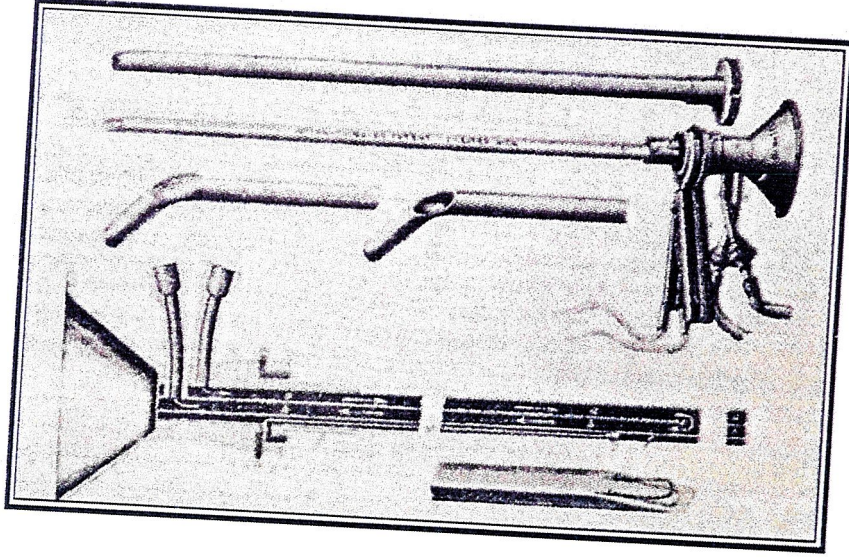
1957'de Palmer, o zamana kadar 10 mm çaplı olarak kullanılan histeroskop yerine, servikal kanal dilatasyonu gerektirmeyen 5 mm çapta bir histeroskop önermiştir. Uterin

kavitenin distansiyonunda ise standart su irrigasyon sisteminin kullanılmasını tavsiye etmiştir (210).

Aguero, Aure ve Lopez 1966 yılında histeroskopun gebelerde diagnostik amaçla kullanımını bildirmişlerdir. Histeroskopik inceleme endikasyonları olarak; postterm gebelik, prematür membran rüptürü, geç gebelik kanamaları, intrauterin ölüm, Rh uyuşmazlığı, mekonyumlu amniyos mayi, molhidatiform ve hidroamniyos bildirilmiştir (211).

1970'li yıllarda H.J.Lindemann, uterin kavitenin CO2 gazı ile distansiyonunu içeren çalışmalarını sunmuş, uterin kavite ve tüplerin yeterli izlenebilmesi için 100-200 mmHg basınçla gaz verilmesini uygun bulmuştur (212). Toplam 500ml/ CO2 verilerek uterin kavitenin beş dakika süreyle izlenebilmesi mümkün olmuştur. Bugün distansiyonun sürekli tutulması histeroskopik adaptör sayesinde otomatik olarak sağlanmaktadır. Günümüzde distansiyon ortamı olarak CO2 yanında, % 1.5 glisin, % 3 sorbitol, serum fizyolojik (versapoint uygulamasında) gibi sıvılar özellikle operatif uygulamalarda kullanılmaktadır. Uzun yıllar CO2 histeroskopisi ile çok başarılı diagnostik ve operatif işlemler gerçekleştirilmiştir (213).

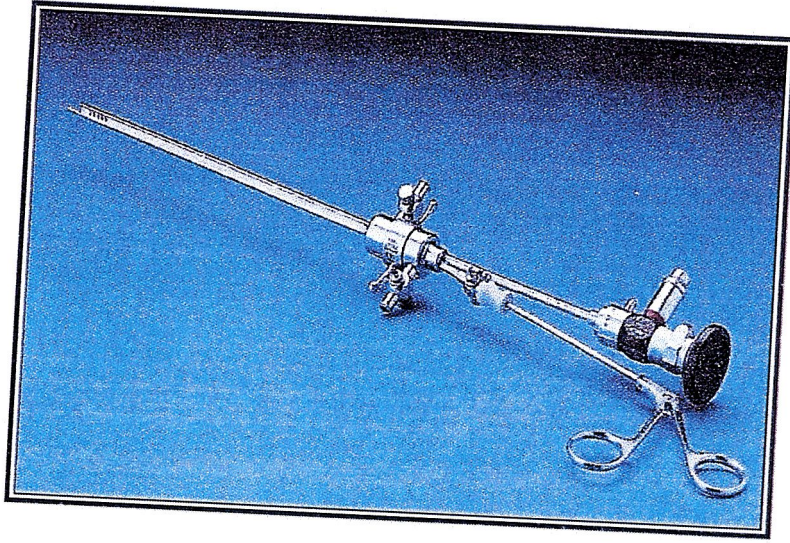
Histeroskopik gelişmenin son aşaması Jacques Hamou tarafından gerçekleştirilmiştir. Hamou 1979 da tarif ettiği mikrohisteroskopu 1980 yılında kullanmıştır. Bu 25 cm. uzunluğunda, 4mm çapında bir endoskop olup 90 derecelik alan açısı olan bir sistemdir. Değişik büyütmelerde kontakt ve panoramik görüntüleme yeteneği bulunmaktadır. Büyütmesiz görüntülü tipin yanında, 20 büyütmeli kolposkopiye eşit detaylı panoramik görüntü veren ve nükleus ile sitoplazma incelemesine olanak tanıyabilen 150 büyütmeli yapıya da sahiptir. Işık kaynağı fiberoptik kablodan geçen 150 watt gücündedir. Uterus distansiyonunda CO2 gazı kullanılmıştır (213,214). Son olarak 1987'de Baggish odaklama yapabilen histeroskop ve dört operatör kanallı neodymiyum-yttrium-alüminyum-garnet (Nd-YAG) lazer histeroskopunu geliştirmiştir.



**Şekil 4:** 1879' da Nitze tarafından tanımlanan endoskop

Bettocchi tarafından; diagnostik ve kısmen operatif çalışmaların yapılabildiği, ofis histeroskopi 1980'lerden sonra günlük pratiklere sokulmuştur. Bettocchi tip ofis histeroskopisi; tek akımlı kılıf 3.2 X 5.3 mm. sürekli akım kılıfı 3.9 X 5.9 mm oval yapıdadır. Bu özelliği ile normalde 4 mm çapa sahip olan servikal kanaldan anesteziye geçişe uygun olarak şekillendirilmiştir ve hatta birçok olguda paraservikal analjeziye bile gerek duyulmamaktadır.

Uterin kavite distansiyonu; serum fizyolojik, CO<sub>2</sub> (diagnostik) ve %1.5 glisin (operatif) ile sağlanabilmektedir. Uterin kavite orta hattında 30 derecelik teleskopla sadece 180 derecelik hareketler yapılarak değerlendirme sağlanabilmektedir. Böylece anesteziye uygulamaların hastaya vereceği rahatsızlık önlenabilmektedir. Diagnostik uygulamada sistematik olarak tubal alanlar, fundus, ön, yan ve son olarak arka duvarlar değerlendirilmektedir. Teleskop kaviteden çıkarılırken internal os'ta tüm kavitenin panoramik değerlendirilmesi yapılmaktadır (şekil 5).



Şekil 5: Ofis histeroskop

### 3.2 HİSTEROSKOPİDE DİSTANSİYON ORTAMLARI

Endoskopik cerrahinin başarılı olmasını sağlayan en önemli etkenlerin altında, uterin kavitenin çok iyi bir şekilde genişletilerek istenilen görüntü kalitesinin elde edilmesi esası yatmaktadır. Uterin kavitenin ideal genişlemesi olmazsa kavite dar bir aralık olarak kalır ve panoramik görüntü sağlanamaz (215). Diğer organlar gibi endometriyum da normal olarak kanar, kan ve mukus görüntüyü engeller. Myometrial duvar jinekolojik endoskopide izlenen yapıların en kalın olanıdır. Dolayısıyla kaviteyi genişletmek için gerekli olan intrauterin basınç myometriyumun kas tonusu ve kalınlığıyla orantılıdır. Bu basıncın kaybı; kullanılan ortamın serviks, tubal ostiumlar, histeroskopik enstrüman kanalları ve uterin damarlardan kaçığıyla oluşur. Kavitedeki basıncın damar yapılarından daha fazla olması durumunda; vasküler intravazasyon oluşur, bundan dolayı kullanılan ortamın sistemik olarak tolere edilebilmesi arzu edilmektedir. Genişletici ortamlar yeterli ve tolere edilebilir bir basınçla görüntü elde edildiğinde, hem cerrahın çalışması kolaylaşmakta hem de histeroskopinin dış akım kanallarının doku fragman ve kan pıhtıları tarafından tıkanması önlenmektedir.

Histeroskopi için seçilen ortam, kullanılan enstrümantasyona bağlıdır. Uterin duvar genişletildiği zaman hafiften şiddetliye kontraksiyona neden olma eğilimindedir. Örneğin; intrauterin basınç 40-50 mmHg basınçta tutulursa, uterin kontraksiyon minimaldir ve histeroskopik gözlem için genellikle yeterlidir.

## GENİŞLETMENİN PRENSİPLERİ

Uterin genişleme, duvarları ayırmaya yeterli intrauterin basıncın yaratılması ve bunun korunmasını gerektirir. Yeterli uterin genişleme, 75 mmHg intrauterin basınç ile başılır ve nadiren 100 mmHg'dan daha fazla kullanıma gerek duyulmaktadır.

Düşük viskoziteli genişletici ortam torbasının hastadan 100 cm. yukarıda olması, yerçekiminin yardımıyla yeterli basıncı sağlamaktadır ve 150 cm.ye çıkarılması 110 mmHg basınç yaratmaktadır. İntrauterin basıncın artması intravazasyon ile sonuçlanır, fakat absorpsiyon, basınç kontrollü pompalar kullanılarak azaltılabilmektedir. Garry (217,218), endometriyal ablasyon yapılan 105 olguluk serisinde intrauterin basıncın hassas kontrolünü sağlayarak absorbe olan sıvıyı 1386 ml.'den 209 ml.'ye indirmiştir. Ulaşılan damar sayısı da intravazasyonda diğer önemli bir faktördür. Shirk ve Gimpelson, rollerball endometriyal ablasyon ile ortalama 69 ml. olan intravazasyonu; endometriyal rezeksiyon, ablasyon ve rezektoskopik myomektomiler ile karşılaştırmıştır. Bu son iki prosedürde ortalama intravazasyonu 470 ml. olarak bulmuşlardır (219). Corson, vazopressin kullanımının vasküler intravazasyonun insidansını azaltacağını söylemiştir (220).

İdeal basınç; uterin kaviteyi genişletmeli, ortama kanamayı önlemeli ve vasküler intravazasyonu azaltmalıdır. Bu özellikler histeromat olarak isimlendirilen kontrollü basınç ve absorpsiyon sağlayan sistemlerle sağlanmaktadır.

## GENİŞLETİCİ ORTAMLAR

- GAZLAR  
Karbondiyoksit
- SIVI GENİŞLETİCİ ORTAMLAR
  - \*YÜKSEK VİSKOZİTELİ SIVILAR  
Hyskon ( DEXTRAN 70) % 32
  - \*DÜŞÜK VİSKOZİTELİ SIVILAR
    - a) Elektrolit solüsyonları  
NaCl  
Ringer Laktat
    - b) Nonelektrolit solüsyonlar  
Glisin  
Sorbitol  
Mannitol

Diagnostik histeroskopi sadece birkaç dakikada yapıldığı için genellikle CO2 tercih edilir. Özellikle submüköz myom gibi yoğun operatif prosedürlerde glisin veya sorbitol tercih edilmektedir. Genişletici ortamların potansiyel riskleri her zaman göz önünde tutulmalıdır. Eğer HSG'de intrauterin defektten şüphelenilirse ve diagnostik/ofis histeroskopi ile doğrulanırsa, seçilecek medyum glisin veya sorbitol olmalıdır.

### 3.3 HİSTEROSKOPİDE ANESTEZİ UYGULAMALARI

Histeroskopi, anestezisiz olarak diagnostik amaçlı ofis prosedürü şeklinde yapılabilmektedir. Hasta hikayesi, fizik muayenesi ve uygun laboratuvar araştırması (serum elektrolit ve hemoglobin) ile herhangi bir cerrahi prosedür gibi hazırlanmalıdır.

Dikkat hastanın kol ve bacaklarına verilen pozisyon üzerinde olmalıdır. Böylece özellikle lateral popliteal ve brakial pleksus nöropatilerinden sakınılmış olunacaktır. Seçilebilen anestezi şunlardır:

- Xylocaine (% 1-2) ile paravaginal dokuların lokal infiltrasyonu
- İntravenöz sedasyon ile lokal infiltrasyon
- Paraservikal blok
- Epidural veya spinal blokaj ile rejyonal anestezi
- Genel anestezi

Histeroskopik prosedürlerde değişik tip anesteziler rapor edilmiştir. Anestezinin farklı tekniklerini karşılaştırarak yapılan kontrollü çalışmalar yoktur. Lokal anestetikler, intravenöz sedasyon ve paraservikal blok, diagnostik histeroskopi için yeterli olabilmesine rağmen, daha uzun prosedür ve komplike operatif histeroskopik prosedürler için uygun değildir. Rejyonal (epidural veya spinal) veya genel anestezi daha uygundur. Genel anestezi dilüsyonel hiponatreminin erken tanınmasını önlediği için rejyonal anestezi yüksek riskli hastalarda daha uygundur. Monitörizasyon; kan basıncı ölçümü, EKG, puls oksimetre, kapnometre ve sıcaklığı içerecek şekilde olmalıdır.

Genel anestezi, en sık olarak anksiyeteli hastalarda ve prosedürün uzayacağı hastalarda yapılmalıdır. Tüm histeroskopik prosedürler muhtemel bir laparoskopi ve laparotomi için hazırlanmalıdır.

Hiponatremi, hipotermi ve hipervolemi insidansını en aza indirmek için aşağıdakiler yapılmalıdır:

- Vücut sıcaklığı monitörizasyonu
- Sıvı tedavisinin monitörizasyonu
- Sıvı giriş ve çıkışlarının hesaplanması
- Eğer 500 ml. açık saptanmışsa, elektrolitler ölçülmelidir.
- Eğer 1000 ml. açık ölçülmüşse 20 mg furosemid intravenöz yapılarak serum elektrolitleri hemen ölçülür.
- Eğer 2000 ml. açık ölçülmüşse prosedür sonlandırılmalıdır.
- Kapnografi ile CO2 ve O2 basınçları sürekli izlenmelidir.

### 3.4 HİSTEROSKOPİDE ENERJİ MODALİTELERİ

#### LAZER VE ELEKTROCERRAHİ

Histeroskopide lazer ve elektrocerrahi gibi enerji devrelerinin kullanımı ile hastalıkların fiziksel olarak tedavi şansı sağlanmıştır. Bu yöntem hekime, kanamayı azaltmakta, doku zararlarını kontrol etme ve hastalığın yarattığı kötü ortamı minimuma indirmekte yardımcı olmaktadır. Lazer veya elektrikten hangisi kullanılırsa kullanılsın, temel mekanizma bu işlemler sırasında oluşan ısı enerjisi ile doku kesmek, koagülasyon ya da ablasyon sağlamaktır. Histeroskopinin genel prensipleri gereği, temiz bir cerrahi alan sağlamak ve cerrahi süresini kısaltmak için kullanılırlar. Kullanılan enerji kaynaklarının avantaj ve dezavantajları olduğu için, hekimlerin istenilen sonuçlara komplikasyonsuz olarak ulaşması için konu hakkında detaylı bilgisi olmalıdır (221)

### 3.4.1 LAZERLER:

Lazer, elektrocerrahiye alternatif bir enerji kaynağıdır. Pek çok dalga boyları bulunsa da operatif histeroskopi için en sık neodymium-yttrium aliminium-garnet (Nd-YAG) lazerler kullanılmaktadır.

Özellikleri:

- 1- Nd-YAG lazer geniş bir güç aralığı sağlar.
- 2- Lazer enerjisi, operasyon alanına çapı 600 ile 1200 mikrometre arasında olan quartz ya da silikon fiberler tarafından ulaştırılır.
- 3- Dalga boyları bütün sıvı medyumları geçebilmektedir.
- 4- Esas olarak bir koagülatör olan lazer, mükemmel hemostaz sağlar.

Lazerin elektrocerrahi cihazları gibi dokuya doğrudan teması gerekmemektedir. Bu nedenle lazer sıvı veya gaz ortamlarda da kullanılabilir. Histeroskopik cerrahide lazer kullanıldığı zaman ortam olarak sıklıkla salin tercih edilmektedir (222) .

Lazer Nedir?

Light

Amplification by the

Stimulated

Emission of

Radiation

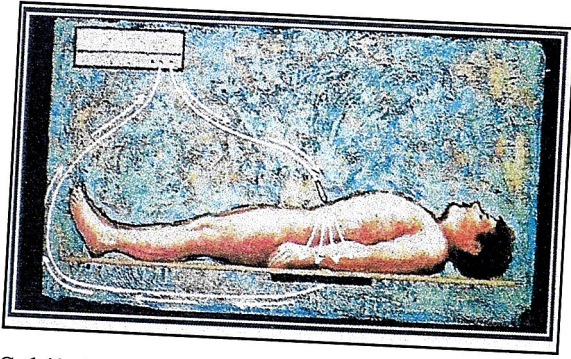
Mükemmel doku absorpsiyonu nedeniyle jinekolojik operasyonlarda sıklıkla kullanılan karbondioksit lazer, operatif histeroskopide tercih edilmemektedir. (223)

Nd-YAG lazeri, katı kristaldir. Yttrium, aliminium ve garnet (YAG)'in neodymium (Nd) ile kaplanmasıyla oluşur. Nd-YAG ışınımı dalga boyu 1,064 nm'dir. Bu tip lazer berrak sıvılardan kolayca geçebilmesi nedeniyle göz, mesane ve uterus gibi suyla dolu kavitelerde en iyi sonuçları verir. Emilimi argon lazeri kadar renk spesifik değildir. Nd-YAG lazerinin fiziksel özelliği, derinlere geçişi ve uygulanan alanda homojen bir termal

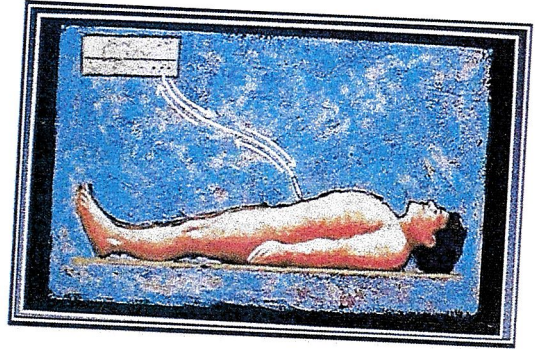
koagülasyon zonu oluşturmaktadır. Nd-YAG lazer doku koagülasyonu için mükemmel bir araçtır (224).

#### 6.4.2 ELEKTROCERRAHI:

Elektrocerrahi; dokuları kesmek ve koagüle etmek için radyofrekanslı dalgaların kullanılmasıdır. Radyofrekans dalgaları, bir jeneratör ile üretilerek operasyon sahasındaki aktif elektrota iletilmektedir. Akım hastaya doğrudur. Akım, hastanın bacak yada arkasına yerleştirilen dönüş elektrotu ile toplanır ve devre tamamlanır. Bu tarz kullanımlara tek kutuplu elektrocerrahi (monopolar elektrocerrahi) (Şekil 6) denir (tek aktif elektrot). Çoğu hekim elektrocerrahiye, elektrokoter olarak düşünse de aynı anlamda değildir. Gerçek elektrokoterde doğru akım ile ısıtılan bir tel kullanılır, dokuyu kesemez sadece koagüle eder. Elektrocerrahi ise hem keser hem koagüle eder. Bunun için; jeneratör tarafından sağlanan alternatif akım (AC) kullanılmaktadır (225).



Şekil 6: Monopolar Akım



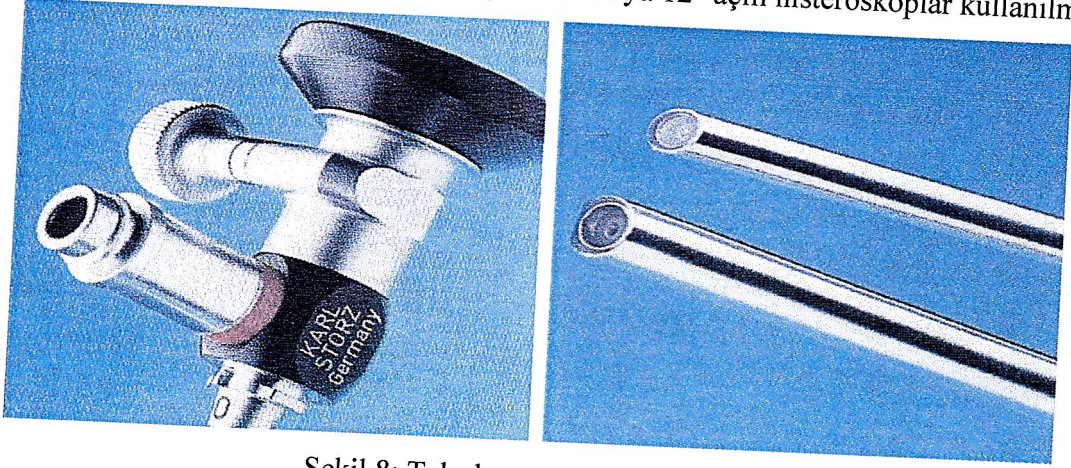
Şekil 7: Bipolar Akım

### 3.5 HİSTEROSKOPİDE ENSTRÜMANTASYON

a) **Histeroskoplar:** Teleskoplar rijid veya fleksibl olabilirler. Teleskoplar bir shaft içerisinde geçirilerek uterus boşluğuna sokulurlar. Fleksibl teleskoplarda shaft gerek yoktur, stenotik servikslerde daha başarılı olarak uygulanırlar. Çapları ve rezolüsyonları değişik histeroskoplar vardır.

Rijid skopiler: Hopkins sistemine göre yapılırlar, bir çubuk içerisine hava ile ayrılmış cam lens ve çubuklar yerleştirilmiştir (226). Bu nedenle skopilerin çeperinin 4 mm'nin altına indirilmesi mümkün değildir; 4 mm'nin altında ışık kapasitesi kaybolur.

Histeroskopinin paslanmaz çelikten yapılmış en son lensle bağlantılı olan bir göz parçası (eye-piece) vardır. Lensin aksına göre değişik açılara sahip skopiler vardır. Lens skopinin aksından 12°, 25° veya 30° öne oblik yerleştirilerek rotasyonla artmış bir görüntü alanı sağlanabilir (Şekil 8). Bu tür açılı histeroskoplar uterine kavitenin daha hızlı görüntülenmesini sağlar ve diagnostik histeroskopide tercih edilirler. Operatif işlemlerde daha gerçekçi bir görüntü sağlamak içinse 0° veya 12° açılı histeroskoplar kullanılmalıdır.



Şekil 8: Teleskop ve uçları

**Fleksibl histeroskoplar:** Dış safta gerek olmadan kullanılan ve uterus içerisine rahatça sokulmasını sağlamak üzere hafif sertleştirilmiş ana shaftları ile birlikte çeperi 3.5 mm olan aletlerdir. Bu tür aletlerle preoperatif bir sedasyon veya analjezi gerektirmeden % 95.9 oranında başarılı tanısal işlem uygulanabilmektedir (227). Fleksibl histeroskop ile rijid histeroskopların ofis histeroskopisinde kullanımını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada fleksibl histeroskop kullanımının daha az ağrıya yol açtığı, buna karşılık rijid histeroskopun görüntüleme özelliklerinin daha üstün olduğu ve daha ucuz bir enstrüman olduğu gösterilmiştir (228).

**b) Işık jeneratörleri:** Histeroskopide 3 tip ışık jeneratörü mevcuttur: tungsten, metal halide ve xenon. Bunlar arasında xenon beyaz ışığı en güçlü olan jeneratördür ve video görüntüleme en iyi görüntüyü sağlar. Jeneratördeki ışık fiberoptik ışık kablolarıyla histeroskopa iletilir.

**c) Diagnostik ve operatif shaftlar:** Tanısal amaçlı shaftlar; distansiyon ortamı olarak sıklıkla CO2 kullanıldığından gazın kaçmasını önlemek üzere histeroskoplara arasında boşluk kalmayacak şekilde tasarlanmış çelik tüplerdir. Çapları 3.5-5 mm arasında değişir. Küçük

**d) Genişletici ortamı sağlayan sistemler:**

**Diagnostik histeroskopide**, ofis histereskopi dışında genişletici ortam için en iyi seçeneklerden bir tanesi; hava ile aynı refraktör indekse sahip olup görüntünün kolaylıkla yorumlanmasını sağlaması nedeniyle karbondioksit (CO<sub>2</sub>) tir. CO<sub>2</sub>'i veren insüflatör histereskopi için spesifik olarak tasarlanmıştır. Elektronik değişken basınç-değişken akım insüflatörü ( Hamou mikrohisteroflatör ) elektronik moleküler sayacı ile kontrol edilmektedir. Bu sistemde hem akım hem de CO<sub>2</sub> basıncının programlı olarak kontrolüne izin verilmiştir (Şekil 10).

**Operatif histeroskopide**, çoğu operatif cerrahi işlem düşük moleküler ağırlıklı genişletici ortamlar ile yapılmaktadır. İdeal olanı, sistemden ayrılan ve hastaya giden sıvı miktarını mümkün olduğunca monitörize edilmesidir. Hastadan ayrılan hacim miktarıda ölçülmekte ve intravazasyon azaltılmaktadır. Endomat ile intrauterin basınç, hastanın diastolik ve sistolik (Şekil 11) basıncı arasında kurulmaktadır (231,232). 100-110 mmHg lik sistolik basınca yakın olduğu için en uygun basınç olarak düşünülmektedir. Anestezinin induksiyonu ile sistolik kan basıncı azalmakta, anestezi intrauterin basıncı monitorize etmekte ve sistolik kan basıncı ile eş zamanlı olarak değiştirmesi gerekmektedir. Akım, 200-250 ml/dk. arasında olmalıdır. Verici pompa, gözlem için gerekli olan, daha önceden ayarlanan basınca geldiğinde, otomatik olarak çalışmaktadır. İyi bir gözlem için, devamlı akım sistemine ihtiyaç vardır ve aspirasyon pompası 0.4 barda ayarlı olmalıdır. Yeni jenerasyon verici sistemler, makine çıkarıldıktan sonra güvenlik için her seferinde tekrar ayar yapmaktadır (233).



Şekil 10: Hamou Mikrohisteroflatör

Şekil 11: Hamou Endomat

### 3.6 HİSTEROSKOPİNİN KLİNİK ENDİKASYONLARI

- İnfertil ve IVF olgularının rutin uterus içi değerlendirilmesi.
- Tekrarlayan abortuslu olgularda endoservikal kanal ve uterin kavitenin incelenmesi
- Semptomatik uterin septumların tanısı ve tedavisi
- Histerosalpingografide uterin patoloji saptanan olguların değerlendirilmesi, intrauterin adezyonların teşhisi ve tedavisi
- Anormal premenopozal veya postmenopozal kanamalar
- Submüköz myomların veya endometriyal poliplerin tedavisi ve uygun olanların transservikal çıkarılması
- Kayıp intrauterin araçların veya diğer yabancı cisimlerin çıkarılması
- Hormonal tedaviye cevapsız disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda lazer veya elektrocerrahi ile endometriyal ablasyon
- Fallop tüplerinin kornual tıkanıklıkları için tubal kanülasyon
- Histeroskopik tubal sterilizasyon

### 3.7 HİSTEROSKOPİNİN KONTRENDİKASYONLARI

1. Gebelik: Histeroskop uterin kaviteye gireceğinden gebelik varlığında enfeksiyon gelişmesine veya gebeliğin kaybına yol açabilmektedir. Ancak histeroskopi kriterlerine tam uyulduğunda ve spesifik bir teknik ile seçilmiş hastalarda amniyoskopik muayene için modifiye edilebilme şansı da bulunmaktadır.
2. Uterin veya servikal enfeksiyon varlığı: Alt genital sistemde var olan enfeksiyonların fallop tüpleri yoluyla abdominal kaviteye taşınması riski histeroskopi için bir kontrendikasyon oluşturmaktadır.
3. Yoğun uterin kanama: Aşırı uterin kanama veya menstrüasyon varlığında histeroskopi etkili bir şekilde yapılamaz.
4. Serviks kanseri: İşlem esnasında malign hücrelerin üst genital sisteme yayılma riski nedeniyle kontrendikedir.
5. Rölatif kontrendikasyonlar: Endometriyum kanseri, aşırı servikal stenoz.

### 3.8 HİSTEROSKOPİNİN KOMPLİKASYONLARI

Histeroskopi sırasında en sık görülen 2 komplikasyon uterin perforasyon ve servikal travmadır. Uterin perforasyon oranı yaklaşık olarak % 0.7-0.8 arasındadır (234). Servikal travma ve uterin perforasyonların çoğu serviksin dilatasyonu sırasında olmaktadır ve özellikle stenotik servikal oslu, ciddi uterin antefleksiyon veya retrofleksiyonlu, alt uterin segment myomlu vakalarda olmaktadır (235).

**Distansiyon ortamlarına bağlı komplikasyonlar:** Görülme sıklığı % 4'ün altındadır. Genelde diagnostik işlemlerde hastanın maruziyeti kısa süreli olduğundan pek karşılaşılmaz. Operatif histeroskopide risk uzayan operatif işlemler, yüksek volümde sıvı kullanımı ve operatif işleme bağlı açılan damarlardan intravazasyon nedeniyle artmaktadır. Bunun yanında intrauterin basınç hastanın ortalama arteriyel basıncından yüksek olduğu durumlarda intravazasyon riski artmaktadır (234,235). Aşağıdaki tabloda çeşitli distansiyon medyumlarına bağlı komplikasyonlar özetlenmiştir (Tablo 1) (102).

Tablo 1: Distansiyon medyumlarına bağlı komplikasyonlar (102).

Distansiyon Ortamı	Komplikasyon
Hiskon	Anaflaktik Reaksiyon Koagülopati Pulmoner Ödem Hipotansiyon Hipoksi Anemi
Glisin	TUR Sendromu Hipoosmolarite Hiponatremi Kas ağrısı Görme Bozukluğu Ensefalopati
Mannitol	Dilüsyonel Hiponatremi
Sorbitol	Pulmoner Ödem Hiponatremi
Serum Fizyolojik	Sıvı Yüklenmesi
Ringer Laktat	Sıvı Yüklenmesi

**Kanama:** Cerrahi sırasında veya sonrasında ikinci sıklıkta görülen komplikasyondur. Tüm vakalardaki oran % 0.25'tir. Myomektomi ile bu oran % 2-3'e yükselmektedir (236).

**Enfeksiyon:** Optimal şartlarda yapılan histeroskopik uygulamalar sonrasında nadir görülür. Preoperatif aktif enfeksiyonu olan hastalara antibiyoterapi sonrası histeroskopik işlemin uygulanması önerilmektedir (235,236).

**Genel anesteziye bağlı komplikasyonlar:** Özellikle ofis histeroskopisinde uygulanan lokal anesteziye bağlı da komplikasyonlar görülebilir. İntraservikal veya paraservikal anestezi sırasında intravasküler enjeksiyondan kaçınmak gerekir. İntravasküler enjeksiyon halinde alerjik reaksiyon, kardiyak ileti problemleri, nörolojik etkiler ve en kötüsü ölümlerle sonuçlanabilecek etkiler görülebilir.

**Termal travma:** Aktive edilmiş bir elektrot veya lazer fiberi uterusu penetre ettiği takdirde çevrede bulunan barsak, idrar yolları ve kan damarlarının yaralanma riski vardır. Bunun yanında özellikle korn hizasında myometriyumun ince olduğu alanda bile koterizasyon sırasında uterus serozasının ısısı önemli ölçüde artmaktadır (236,237).

## MATERYAL VE METOD

Mart 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde missed abortus tanısı ile küretaj uygulanan ve davetimize uyararak postabortal H/S için tekrar başvuran 100 hasta alındı. Son gebeliklerinin missed abortus ile sonlanması, çalışmamıza alınan hastaların tek ortak özelliğini oluşturmuştur.

Hastanın yaşı, menstürel hikaye, gravidesi, abortus sayısı, önceki kürtaj sayıları, doğum şekillerini sorgulayan ayrıntılı anamnez alındı. Tek hekim tarafından olgulara fizik muayeneyi takiben pelvik muayene yapıldı. Tam kan sayımı ve kan grubu tayini, eliza, biyokimya ve kuagulometre için kan örnekleri alındı. Gebelik haftaları, son adet tarihine göre hesaplandı. Ayrıca tüm hastalar aynı hekim tarafından (Logic 200 marka 6.5 MHz, GE medikal system, KOREA) transvajinal ultrason ile muayene edilerek CRL ölçümlerine göre gebelik haftası hesaplandı. Olguların gebelik haftaları 6-10 hafta arasında değişmekte idi. Tüm hastalardan yazılı onam formu alındı. Olgular rastgele iki gruba ayrılarak, birinci grup 50 hastaya misoprostol tablet (Cytotec™ 200 mcg. ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ, NPIL Pharmaceuticals, UK) )2 adet 4 saat aralar ile en fazla 3 doz olacak şekilde vajinal uygulandı. Misoprostol uygulamasından inkomplet abort oluncaya kadar olan sürede misoprostole ait bildirilen yan etkilerden bulantı, kusma, daire, sepsis ve 38 C üzerindeki ateş sorgulandı. İnkomplet olduğunda revizyone küretaj yapıldı. İkinci grup 50 hasaya doğrudan revizyone terapotik küretaj yapıldı.

MR kanül yerleştirilmesi takiben negatif basınç için karmen enjektör kullanıldı. Cry sesi alınması ve eş zamanlı yapılan transabdomial usg de endometrial kalınlığın ince izlenmesi ile işleme son verildi. Materyal makroskopik olarak incelendikten sonra patoloji labaratuvarına gönderildi. İşlem sonrası hastalara doksisisiklin 200 mg/gün (MONODOKS™ kapsül, DEVA, Türkiye ) ve naproksen sodyum 550mg/gün (APRANAX FORTE™ 550 MG ABDİ İBRAHİM, Türkiye ) verildi. Mudahaleyi yapan hekim operasyonun uygulanmasını çok kolay, kolay, zor ve çok zor seçenekleri arasından uygun olduğunu düşündüğünü seçerek değerlendirildi.müdahale sonrası pelvik ağrı VAS skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. 0 dan 10' adogru artan 10 cm 'lik bir cetvel olan bu skalaya göre hastalara ağrı şiddetini numaralandırılması istendi.0 numara hiç ağrının olmaması, 10 numara ise dayanılmaz ağrıyı temsil etmekteydi.Rh uygunsuzluğu tespit edilen hastalara anti-D proflaksisi uygulandı. 8 saat sonra tam kan sayımı tekrarlandı.

Hastalara taburcu olurken ilk adet bitiminde histeroskopi için hastanemiz kadın doğum servisine başvurmaları önerildi. Başvuran hastalarımızda Histeroskopi işlemine geçilmeden önce eski dosyaları çıkarılarak incelendi. Hemogram, kan gurubu, rutin biokimya, tam idrar tahlili sonuçları tekrar gözden geçirildi. Gerek görüldüğünde rutin tetkikleri tekrarlandı. Hastaların anamnezi alınarak histeroskopi için adetlerinin bitmiş olduğu teyit edildi. Histeroskopi abortus sonrası gerçekleşen ilk adet bitiminden sonraki 3-4 gün içinde yapıldı. Anamnezin ardından jinekolojik muayeneleri yapılan hastalara transvaginal ultrasonografi uygulandı. Serviks, endometrium, myometrium ve overler değerlendirilerek kayıt edildi. H/S den 2 saat önce hastalara 1 adet 200 mcg. misoprostol tb vaginal ve 1 adet 100 mg indomethacin supozituar (ENDOL™ 100 mg Supozituar, DEVA, Türkiye) rektal olarak uygulandı.

**Histeroskopi için kullanılan aletler:**

- 1) **Teleskop:** 30 derece açılı 26 cm uzunlukta 2 mm çaplı karl storz hopkins marka.
- 2) **Metal muayene kılıfı:** Distansiyon, irrigasyon kanalları ve bir de semirijid enstrumanlar için ayrı bir kanal içeren 3,6 ve 4 mm' lik iç ve dış metal kılıf.
- 3) **Pompa sistemi:** storz Hamout endomat
- 4) **Işık kaynağı:**Storz 250 watt halojen ışık kaynağı
- 5) **Monitör:** sony 37 ekran monitör.
- 6) **Kamera ve video**

Hastalar histeroskopi işlemi için histeroskopi odasına alınarak jinekolojik masaya yatırıldı. Hastaya spekulum uygulaması ardından vajen povidin-iodine solüsyonuyla temizlendi. Serviks saat 12 hizasına 1-2 cc.lokal anestezi uygulamasının ardından tenekulum ile tutuldu. İşleme direkt monitörden gözlemlenerek serviks ve servikal kanalın değerlendirilmesi ile başlandı. Daha sonra internal os geçilerek uterin kavite panoramik olarak incelendi. Her iki tubal ostium tek tek değerlendirildi. Tüm uterin kavite duvarları ayrıntılı olarak değerlendirilerek işleme son verildi. İşlem sırasında gözlenenler histeroskopi kayıt formuna ve histeroskopi defterine kayıt edildi. Aynı seansta tedavisi mümkün olan hafif adezyonlara ve poliplere müdahale edildi.

H/S de kullandığımız tüm aletler 20 dakika %20 glutraldehit solusyonunda bekletildikten sonra serum fizyolojik ile yıkandı. Distansiyon mediası olarak %0,9 izotonik NaCl kullanıldı. Histeroskopi işlemi, konuda tecrübeli tek kadın doğum uzmanı tarafından asistan doktorların eşliğinde uygulandı. Çalışmamızda hastalarımızı histeroskopi sonuçlarına göre üç gruba ayırdık. Bu gruplar; normal, konjenital anomaliler ve edinsel patoloji grupları idi. Konjenital anomaliler grubu içinde septum, subseptus, arkuat, ve vajende septum subgrupları mevcuttur. Edinsel patoloji grubu içinde myom, adezyon, polip, servikal yetmezlik, rest plasenta subgrupları mevcuttur.

Hastalar ayrıca transvajinal ultrason sonuçlarına göre normal transvajinal ultrason ve anormal transvajinal ultrason gruplarına ayrılmıştır. Bu gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıkları gibi her bir gruptaki olguların gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları da karşılaştırılmıştır.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired samples t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma mart 2008 ve aralık 2009 tarihlerinde Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Servisinde toplam 100 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalaması  $28,13 \pm 4,72$ 'dir.

**Tablo 1 : Olguların Demografik özellikleri**

	Misoprostol		Kontrol	p
	Ort±SD (Medyan)		Ort±SD (Medyan)	
<sup>a</sup> Yaş	28,12±4,69		28,14±4,79	<b>0,983</b>
Gravida	2,14±1,21 (2)		2,24±1,13 (2)	<b>0,551</b>
Parite	0,60±0,81 (0)		0,68±0,89 (0)	<b>0,728</b>
Abortus	1,5±0,73 (1)		1,54±0,73 (1)	<b>0,728</b>
<sup>a</sup> Abort Haftası	7,86±1,23		7,92±1,06	<b>0,795</b>
D/C	1,5±0,73 (1)		1,52±0,73 (1)	<b>0,862</b>
	n (%)		n (%)	
<sup>b</sup> Ektopik	Var	1 (%2)	0	
Gebelik	Yok	49 (%98)	50 (%100)	<b>0,315</b>

Mann-Whitney U test kullanıldı

<sup>a</sup>Student t test

<sup>b</sup>Ki-Kare test

**Tablo 2 : Gruplara Göre Konjenital Anomali Bulguları:**

	Mizoprostol	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Konjenital Subseptim	4 (%8)	4 (%8)	1,000
<sup>b</sup> Septum	5 (%10)	6 (%12)	0,749
Arkuat	3 (%6)	1 (%2)	0,617
Vajinal Septum	1 (%2)	0	1,000

Fisher's Exact test kullanıldı <sup>b</sup>Ki-Kare test

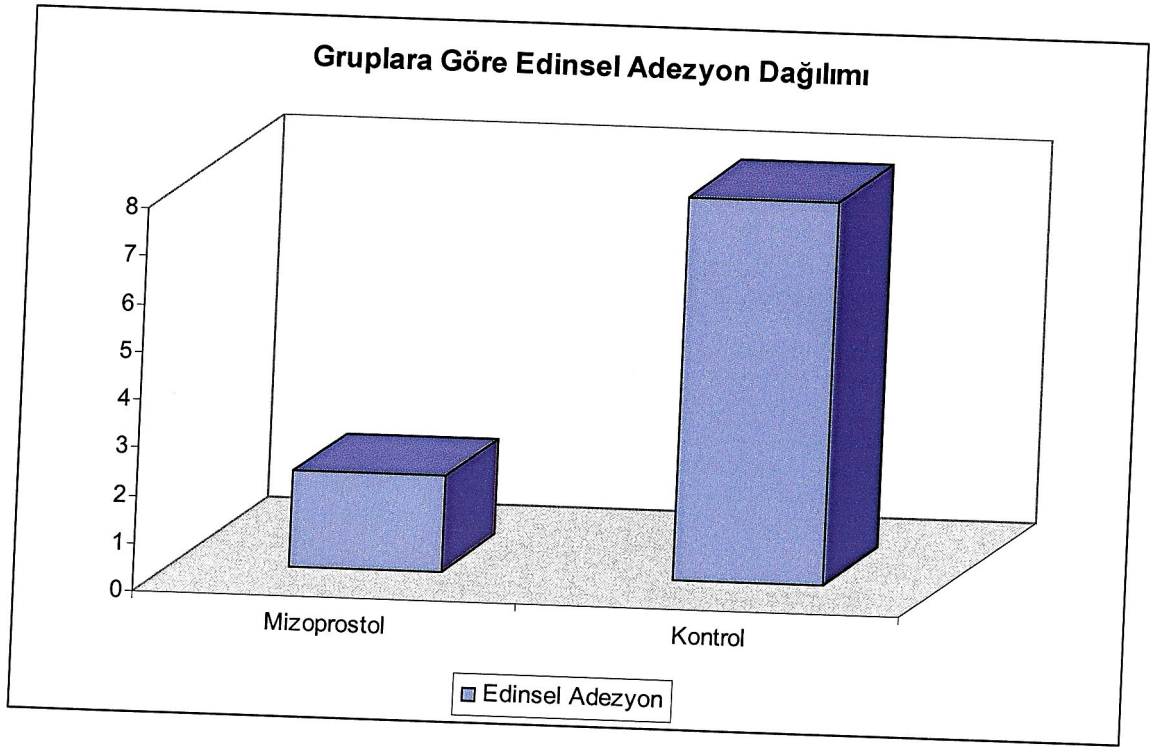
Gruplara göre konjenital subseptum, septum, arkuat ve vajinal septum durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ )

**Tablo 3 : Gruplara Göre Edinsel Anomali Bulguları:**

	Misoprostol	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Edinsel Adezyon	2 (%4)	8 (%16)	0,046*
Polip	5 (%100)	6 (%12)	0,749
<sup>d</sup> Myom	2 (%4)	1 (%2)	1,000
<sup>d</sup> Rest plesenta	1 (%2)	4 (%8)	0,362
USG (Anormal)	9 (%18)	9 (%18)	1,000

Ki-Kare test kullanıldı <sup>d</sup>Fisher's Exact test \* $p<0,05$

Gruplara göre edinsel adezyon görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ); kontrol grubunda edinsel adezyon görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı yüksektir.



**Şekil 1: Gruplara göre edinsel adezyon dağılımı**

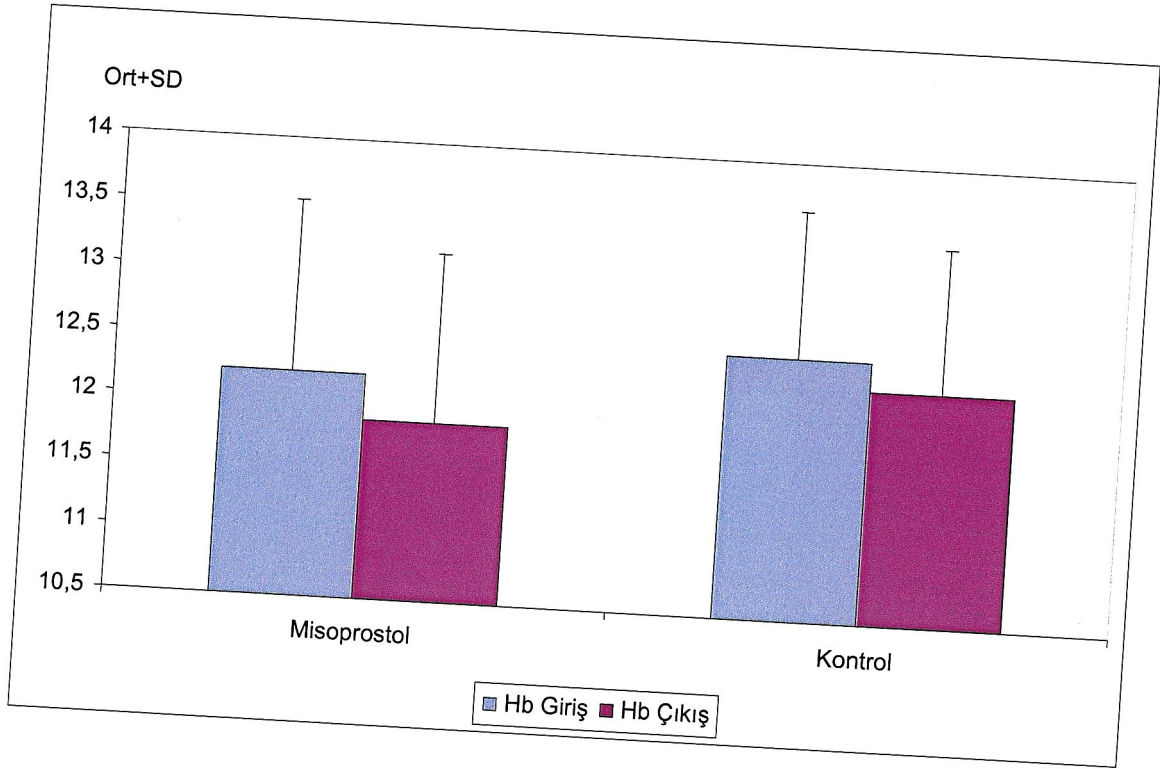
**Tablo 4: Grupların Hb değerleri**

	Misoprostol	Kontrol	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
HB Giriş	12,21±1,32	12,51±1,13	<b>0,223</b>
HB Çıkış	11,87±1,30	12,29±1,11	<b>0,083</b>
<sup>c</sup> Giriş-Çıkış	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	

*Student t test kullanıldı*      <sup>c</sup>*Paired Samples t test*      \*\**p*<0,01

**Misoprostol grubunda** giriş Hemogloblin düzeylerine göre çıkış düzeylerinde görülen ortalama 0,35±0,27 birimlik düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (*p*<0,01).

**Kontrol grubunda** da giriş Hemogloblin düzeylerine göre çıkış düzeylerinde görülen ortalama 0,22±0,21 birimlik düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (*p*<0,01).



**Şekil 2: Grupların işlemden önce ve sonraki Hb düzeyleri**

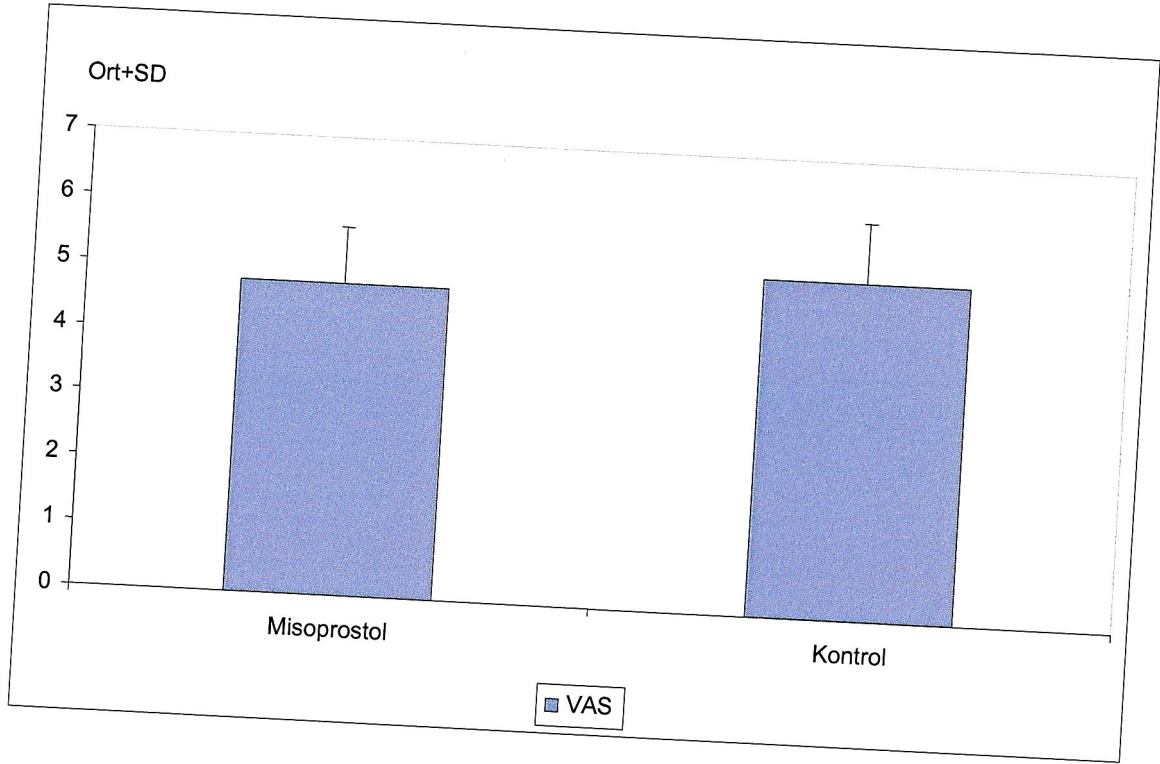
**Tablo 5: Gruplara göre VAS değerlendirilmesi**

	VAS		p
	Ort±SD	Medyan	
Misoprostol	4,78±0,86	5	<b>0,035*</b>
Kontrol	5,16±0,91	5	

*Mann-Whitney U test kullanıldı*

Gruplara göre VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ); kontrol grubunun VAS skorları misoprostol grubundan anlamlı yüksektir.

**Misoprostol kullanan tüm hastalarda yeterli servikal dilatasyon gözlemlendi.**



Şekil 3: Gruplara göre VAS skorları dağılımı

Tablo 6: Gruplara göre bulantı, kusma yakınmalarının sıklığı

	Misoprostol	Kontrol	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
<b>Bulantı</b>	14 (%28)	8 (%16)	<b>0,148</b>
<b>Kusma</b>	5 (%10)	2 (%4)	<b>0,436</b>

Ki-Kare test kullanıldı

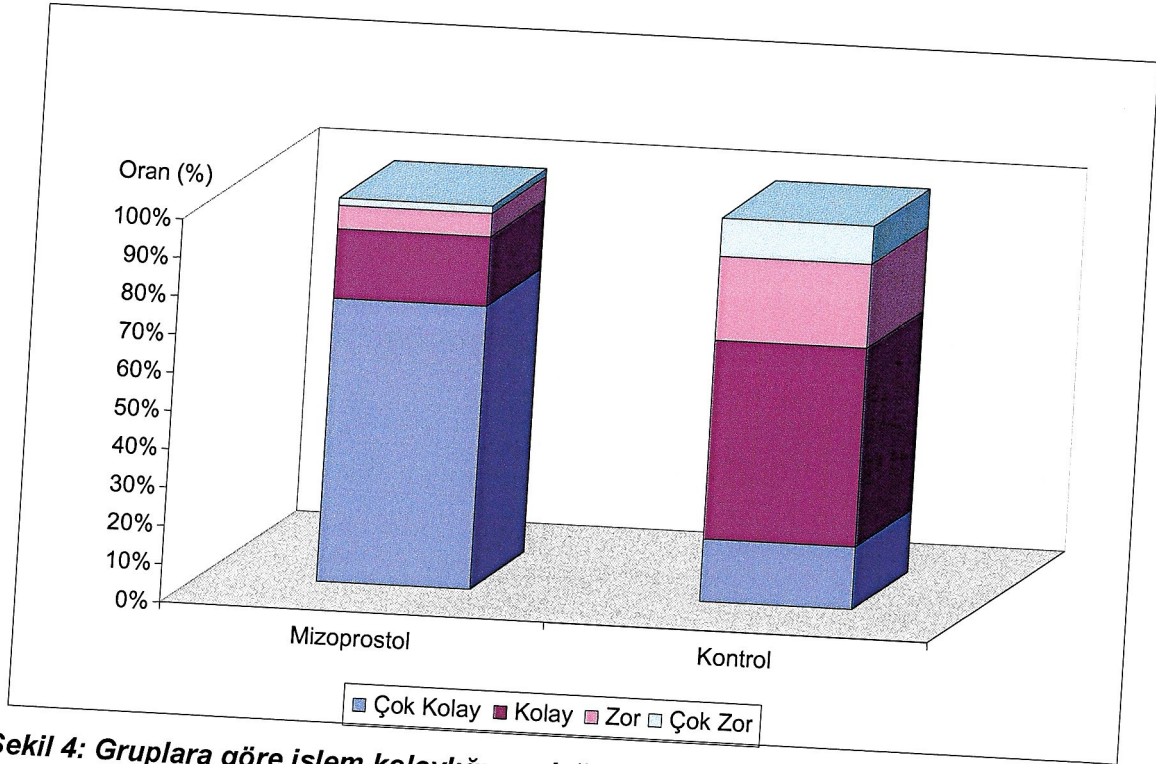
Olgularda literatürde tanımlanan diare, ateş, titreme sepsis gibi yan etkilere hiç rastlamadık.

**Tablo 7: Gruplara göre işlem kolaylığı değerlendirmesi**

İşlem Kolaylığı	Mizoprostol	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Çok Kolay	37 (%74)	8 (%16)	<b>0,001**</b>
Kolay	9 (%18)	26 (%52)	
Zor	3 (%6)	11 (%22)	
Çok Zor	1 (%2)	5 (%10)	

Ki-Kare test kullanıldı \*\*p<0,01

Gruplara göre işlem kolaylıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ); misoprostol grubunda çok kolay işlem görülme oranı yüksekken, kontrol grubunda kolay işlem oranı yüksektir.



**Şekil 4: Gruplara göre işlem kolaylığının değerlendirilmesi**

**Tablo 8: Doz sayısı ve inkomplet abort için geçen sürelerin dağılımı**

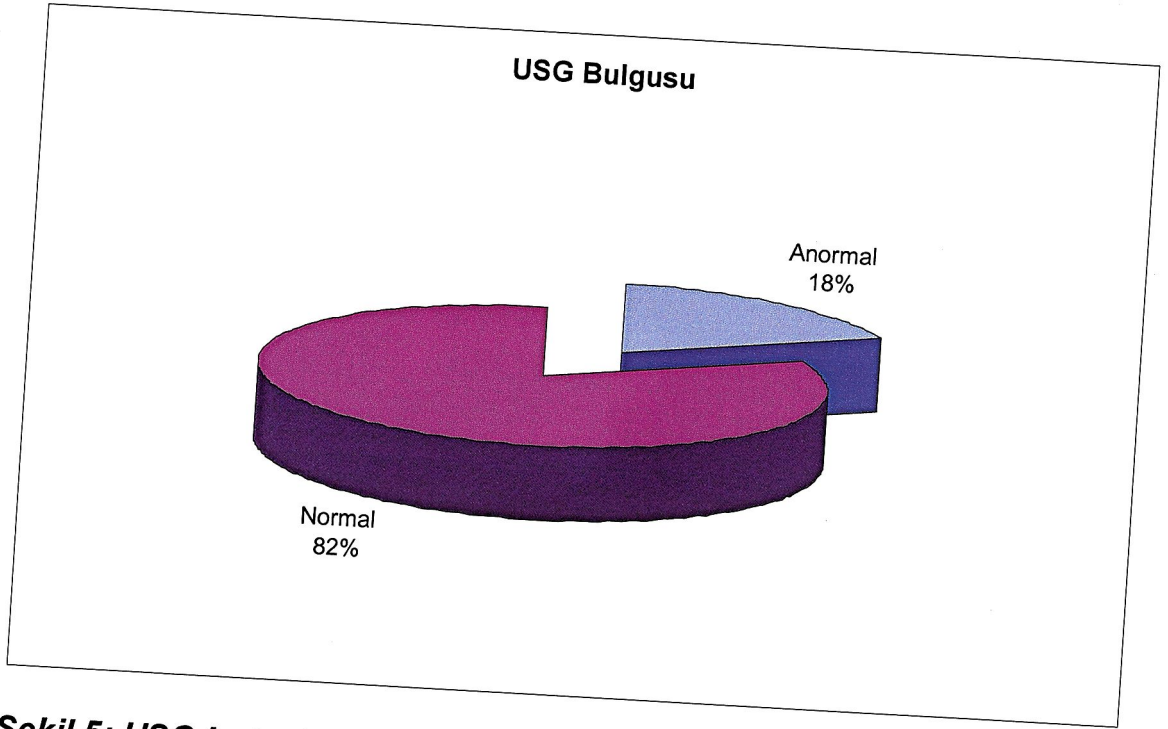
	Min-Max	Ort±SD
DOZ Sayısı	0-4	1,23±1,30
İnkomplet Abort İçin Geçen Zaman saat	0-14	4,15±4,44

Misoprostol dozu 0 ile 4 tablet arasında değişmekte olup, ortalama 1,23±1,30'dur. İnkomplet abortus için geçen süre 0 ile 14 saat arasında değişmekte olup, ortalama 4,15±4,44 saattir.

**Tablo 9: USG ve Histeroskopi bulgularının dağılımı**

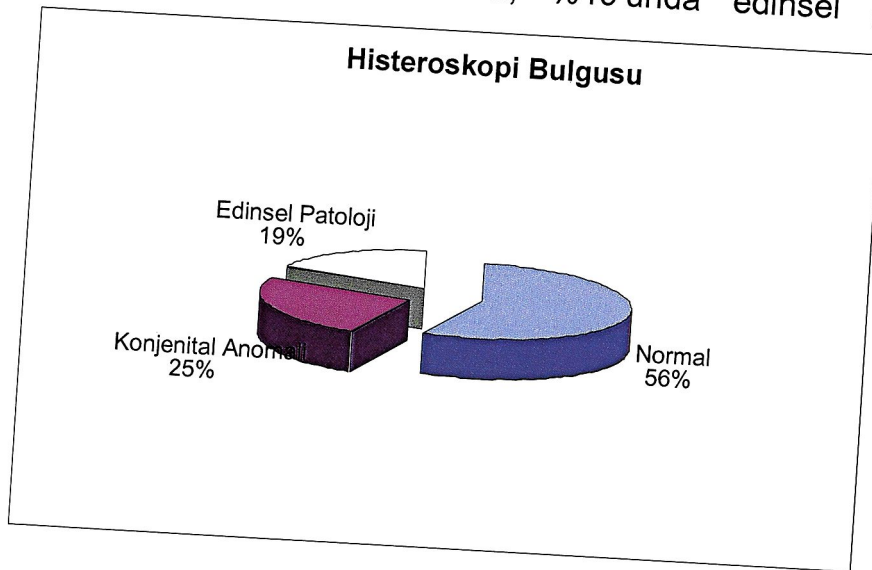
	n	%
<b>USG</b>		
<i>Anormal</i>	18	18
<i>Normal</i>	82	82
<b>Histeroskopi</b>		
<i>Normal</i>	56	56
<i>Konjenital Anomali</i>	25	25
<i>Edinsel Patoloji</i>	19	19

Olguların %18'inde USG sonucu anormal iken, %82'sinde normaldir.



**Şekil 5: USG bulgularının dağılımı**

Olguların histeroskopi sonuçları incelendiğinde; %56'sında normal, %25'inde konjenital anomali, %19'unda edinsel patoloji görülmektedir.



**Şekil 6: Histeroskopik bulguların dağılımı**

**Tablo 10: Histeroskopik bulguların dağılımı**

Histeroskopi	n	%
<b>Konjenital Anomali</b>		
<i>Septum</i>	11	11
<i>Subseptum</i>	8	8
<i>Arkuat</i>	4	4
<i>Vajinal Septum</i>	1	1
<b>Edinsel Patoloji</b>		
<i>Adezyon</i>	10	10
<i>Polip</i>	11	11
<i>Myom</i>	3	3
<i>Restplesenta</i>	5	5

Histeroskopi sonuçları incelendiğinde; konjenital anomali görülen olguların %11'inde septum, %8'inde subseptum, %4'ünde arkuat, %1'inde vajinal septum görülmekte, edinsel patoloji görülen olguların da %10'unda adezyon, %11'inde polip, %3'ünde myom, %5'inde restplesenta görülmektedir.

**Tablo 11:Histeroskopik Bulgu**

	Histeroskopik bulgu (+)	Histeroskopik bulgu (-)	<i>p</i>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
<sup>a</sup> Yaş	29,30±3,55	27,21±5,32	<b>0,028*</b>
Gravida	2,61±0,92 (2,5)	1,86±1,24 (1,0)	<b>0,001**</b>
Parite	0,68±0,70 (1)	0,55±0,83 (0)	<b>0,193</b>
Abortus	1,93±0,79 (2)	1,20±0,48 (1)	<b>0,001**</b>
<sup>a</sup> Abort Haftası	8,36±0,97	7,52±1,14	<b>0,001**</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<sup>b</sup> Bulantı	6 (%13,6)	16 (%28,6)	<b>0,074</b>
<sup>b</sup> Kusma	1 (%2,3)	6 (%10,7)	<b>0,131</b>
<sup>b</sup> USG	16 (%36,4)	2 (%3,6)	<b>0,001**</b>
<sup>b</sup> İşlem kolaylığı			
Çok Kolay	24 (%54,5)	21 (%37,5)	
Kolay	15 (%34,1)	20 (%35,7)	
Zor	5 (%11,4)	9 (%16,1)	<b>0,082</b>
Çok Zor	0	6 (%10,7)	

*Mann-Whitney U test kullanıldı*

<sup>a</sup>*Student t test*

<sup>b</sup>*Ki-Kare test*

\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

Abort sayısı ve haftası histeroskopi görülen olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*p*<0,01).

Histeroskopik bulgu pozitif olan olgularda USG bulgusu görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*p*<0,01).

**Tablo 12: Histeroskopik bulguya göre olguların yaş dağılımı**

HİSTEROSKOPI	YAŞ		p
	Ortalama	SD	
Normal	27,21	5,32	0,064
Konjenital anomali	29,80	3,82	
Edinsel patolojiler	28,63	3,15	

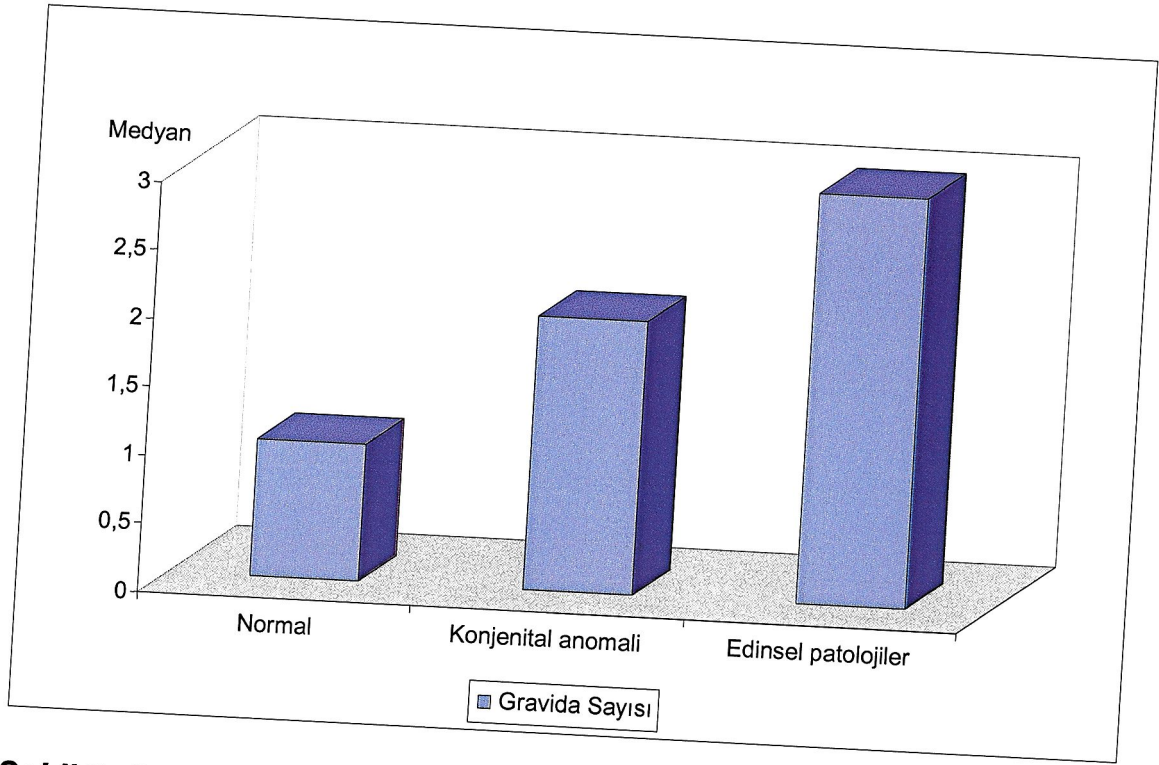
*Oneway ANOVA test kullanıldı*

**Tablo 13: Olguların gravida sayısının histeroskopik bulguya göre dağılımı**

HİSTEROSKOPI	Gravida			p
	Ortalama	SD	Medyan	
Normal	1,86	1,24	1	0,001**
Konjenital anomali	2,64	0,75	2	
Edinsel patolojiler	2,58	1,12	3	

*Kruskal Wallis test kullanıldı*      \*\*p<0,01

Histeroskopik patolojiye göre gravida sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). Farklılığın hangi durumdan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; histeroskopi sonucunda konjenital anomali ve edinsel patoloji görülen olguların gravida sayılarının histeroskopi sonucu normal olan olgulardan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ( $p:0,001$ ;  $p:0,007$ ;  $p<0,01$ ).



**Şekil 7: Olguların gravida sayısının histeroskopik patolojiye göre dağılımı**

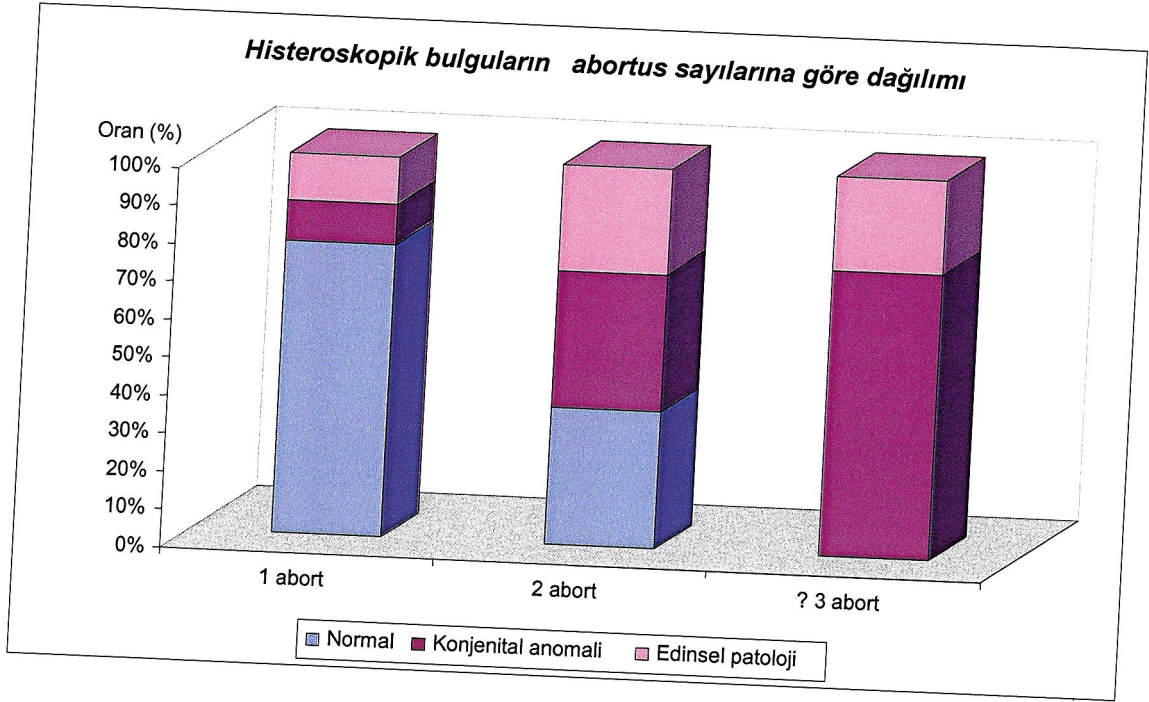
**Tablo 14: Histeroskopik patolojilerin abortus sayılarına göre dağılımı**

Abortus	HİSTERESKOPI						p
	Normal		Konjenital anomali		Edinsel patolojiler		
	n	%	n	%	n	%	
1 abort	43	76,8	6	10,7	7	12,5	
2 abort	13	36,1	13	36,1	10	27,8	0,001**
≥ 3 abort	0	0	6	75	2	25	

Ki-Kare test kullanıldı

\*\*p<0,01

Abortus sayısına göre histeroskopi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ); 1 abort görülen olgularda histeroskopi sonucunun normal olma oranı yüksek, 3 ve daha fazla abort görülen olgularda da konjenital anomali görülme oranı yüksektir.



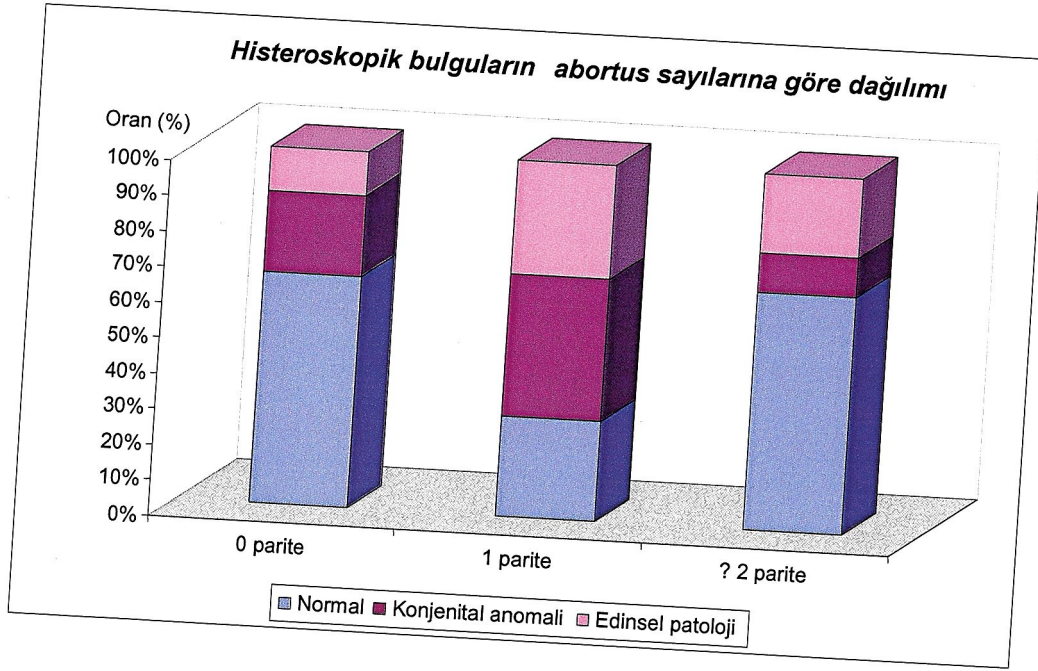
**Şekil 8: Histeroskopik bulguların abortus sayılarına göre dağılımı**

**Tablo 15: Histeroskopik bulguların parite sayılarına göre dağılımı**

Parite	HİSTEROSKOPI						p
	Normal		Konjenital anomali		Edinsel patolojiler		
	n	%	n	%	n	%	
0	37	64,9	13	22,8	7	12,3	
1	7	28	10	40	8	32	0,017*
≥ 2	12	66,7	2	11,1	4	22,2	

Ki-Kare test kullanıldı \*p<0,05

Parite sayısına göre histeroskopi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ); parite görülmeyen olgular ile 2 ve daha fazla parite görülen olgularda histeroskopi sonucunun normal olma oranı yüksekken, 1 parite görülen olgularda histeroskopi sonucunda konjenital anomali görülme oranı yüksektir.



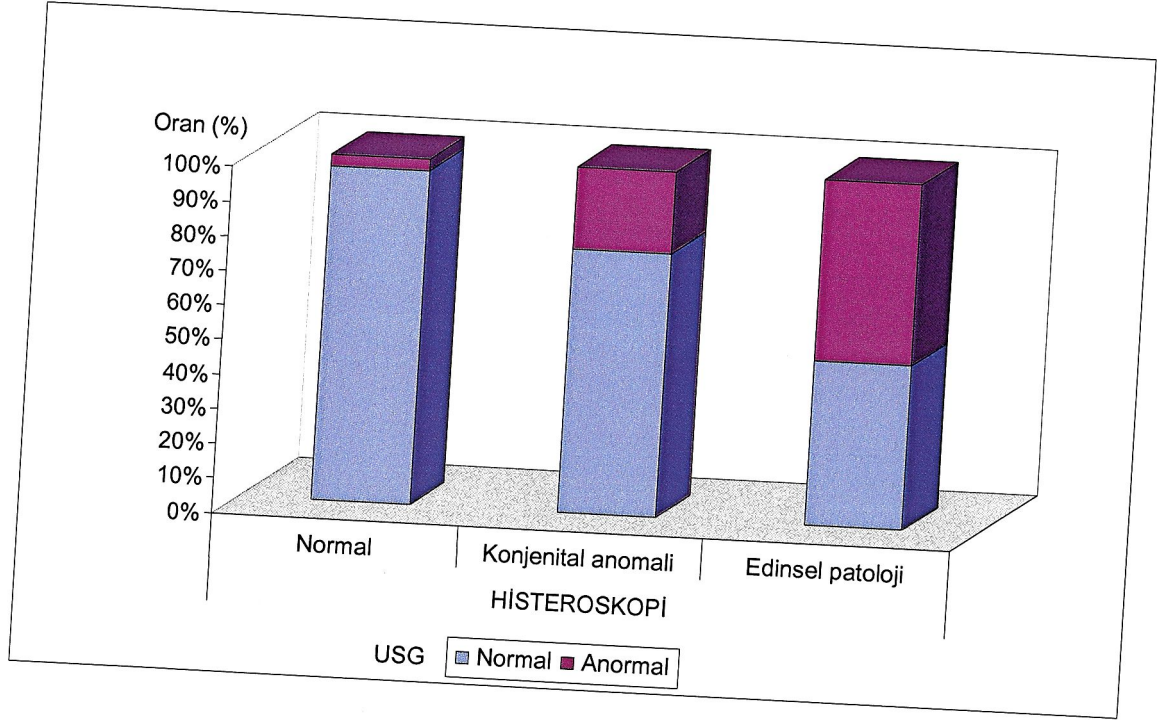
**Şekil 9: Histeroskopik bulguların parite sayılarına göre dağılımı**

**Tablo 16: Normal ve anormal USG bulgularının histeroskopik patolojiye göre dağılımı**

USG	HİSTEROSKOPI						p
	Normal		Konjenital anomali		Edinsel patolojiler		
	n	%	n	%	n	%	
Normal	54	96,4	19	76	9	47,4	0,001**
Anormal	2	3,6	6	24	10	52,6	

Ki-Kare test kullanıldı \*\*p<0,01

Histeroskopiye göre USG sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,01$ ); histeroskopi sonucu normal olgular ile konjenital anomali görülen olgularda USG sonucunun normal olma oranı yüksekken, histeroskopi sonucunda edinsel patoloji görülen olgularda USG sonucunun anormal olma oranı yüksektir.



**Şekil 10: Normal ve anormal USG bulgularının histeroskopik patolojiye göre dağılımı**

**Tablo 17: Histeroskopi ile USG tanıların korelasyonu**

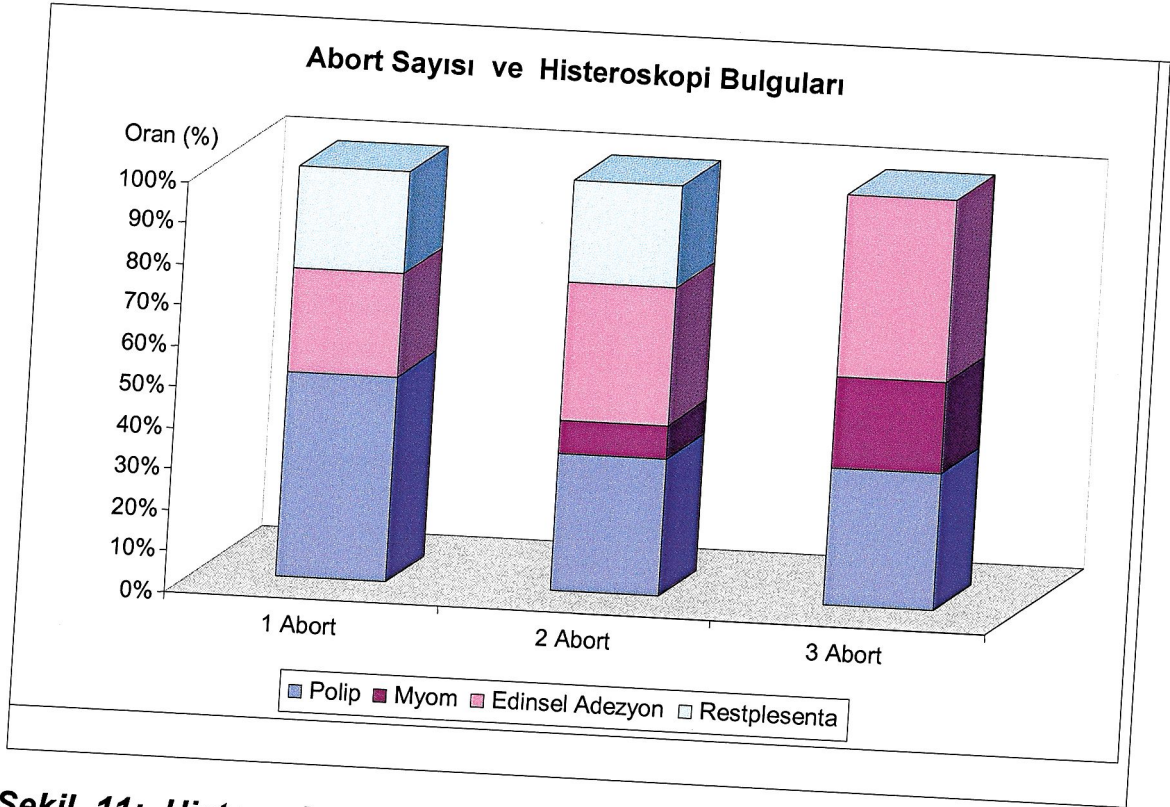
USG	HİSTEROSKOPİ				Toplam	
	Anormal		Normal		n	%
	n	%	n	%		
<b>Anormal</b>	16	16	2	2	<b>18</b>	<b>18</b>
<b>Normal</b>	28	28	54	54	<b>82</b>	<b>82</b>
<b>Toplam</b>	<b>44</b>	<b>44</b>	<b>56</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Sensitivite</b>	<b>36,36</b>					
<b>Spesifisite</b>	<b>96</b>					
<b>Pozitif prediktif değer</b>	<b>88,8</b>					
<b>Negatif prediktif değer</b>	<b>66</b>					

Mc-Nemar test kullanıldı

Histereskopi ile USG bulguları arasındaki korelasyon yoktur. Histereskopi sonucu anormal olan 44 olgu bulunmakta iken, USG sonucu anormal olan 18 olgu bulunmaktadır. Testin duyarlılığı %36,36; özgüllüğü %96; pozitif kestirim değeri ise %88,88 ve negatif kestirim değeri ise %66 olarak saptanmıştır.

**Tablo 18: Histeroskopik patolojilerin olguların abortus sayılarına göre dağılımı**

Histeroskopik Bulgu	Abort Sayısı							
	1		2		≥ 3		Toplam	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Polip	4	7,1	4	11,1	3	37,5	11	11
Myom	0	0	1	2,8	2	25	3	3
Adezyon	2	3,6	4	11,1	4	50	10	10
Restplesenta	2	3,6	3	8,3	0	0	5	5
<b>Toplam</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>



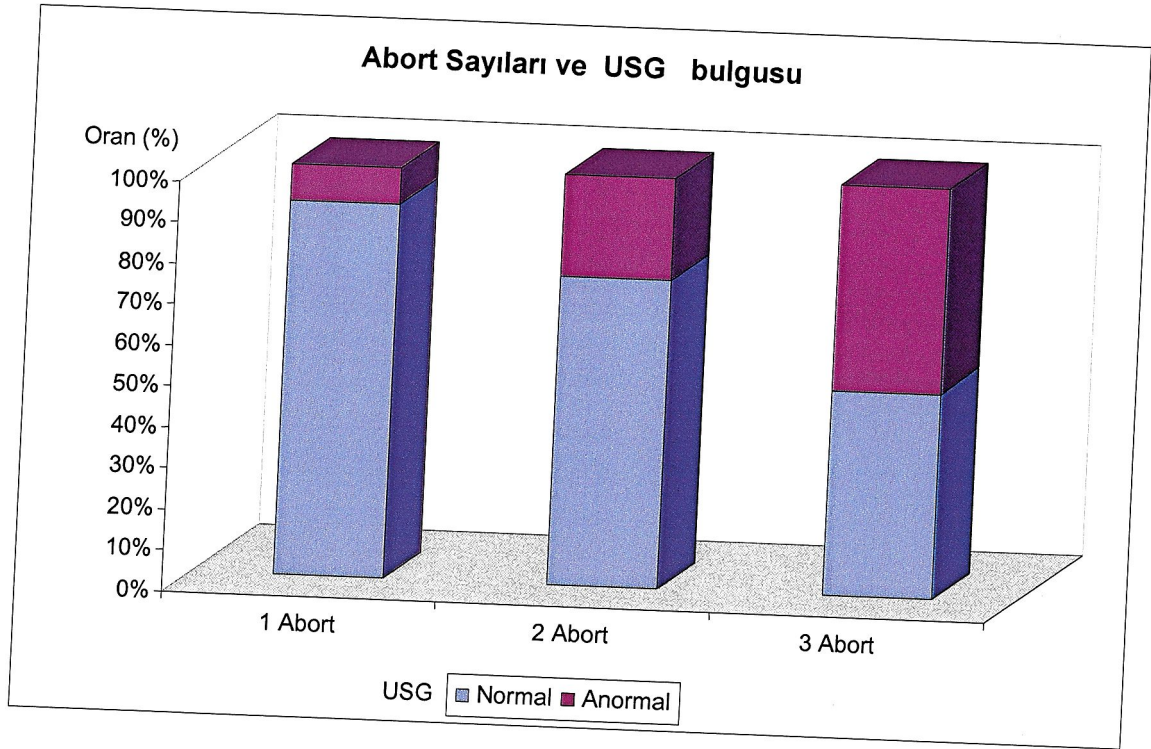
**Şekil 11: Histeroskopik patolojilerin olguların abortus sayılarına göre dağılımı**

**Tablo 19: USG bulgularına göre olguların abortus sayılarının dağılımı**

USG	Abort						p
	1		2		≥ 3		
	n	%	n	%	n	%	
Normal	51	91,1	27	75	4	50	0,007**
Anormal	5	8,9	9	25	4	50	

Ki-Kare test kullanıldı \*\*p<0,01

Abort sayısına göre USG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ); abort sayısı arttıkça USG sonucunun anormal olma oranı da artmaktadır.



**Şekil 12: Abort sayısına göre USG bulgularının dağılımı**

**Tablo 20: Histeroskopi bulgularının abortus sayısına göre dağılımı**

Histeroskopi	Abort						p
	1		2		≥ 3		
	n	%	n	%	n	%	
Normal	43	76,8	13	36,1	0	0	<b>0,001**</b>
Anormal	13	23,2	23	63,9	8	100	

Ki-Kare test kullanıldı \*\*p<0,01

Abort sayısına göre histeroskopi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,01$ ); abort sayısı arttıkça histeroskopi sonucunun anormal olma oranı da artmaktadır.

## TARTIŞMA

Missed abortus tedavisinde en çok tercih edilen yöntem, vakum aspirasyon tekniğidir. Vakum aspirasyon yapılırken dilatasyonun olmadığı durumlarda, servikal ve uterin rüptür(%0-4), servikal laserasyon(%0-3) ve daha sonraki gebelikte servikal yetmezliğe sebebiyet verebilir(156). Lokal anestezi altında yapılması, genel anesteziye gerek duyulmaması bir avantajdır. Terminasyon öncesi servikal dilatasyonun yapılması gereklidir.

Misoprostol ve mifepristonun kombine kullanımını medikal düşük amacıyla etkin olarak kullanılmaktadır(115). Mifepriston birçok merkezde bulunmadığından gebeliğin sonlandırılmasında cerrahi yöntem tek seçenek olarak kalmaktadır. Misoprostol vakum aspirasyon öncesi servikal olgunlaşmada etkindir (101, 102, 103). Misoprostolün serviksi olgunlaştırma amaçlı olarak kullanımının, diğer ajanlara kıyasla bir çok avantajı vardır. Misoprostol, mifepriston ve gameprosttan daha ucuzdur. Gameprost gibi soğuk transport zinciri ve buzdolabında saklanma zorunluluğu yoktur. Oda ısısında stabildir ve vajinal, anal, oral, sublingual ve bukkal olmak üzere çeşitli yollardan uygulanabilir.

RCOG 1997 yılında servikal olgunlaştırma amacıyla, cerrahi abortustan 3-4 saat önce 800 mcg vajinal misoprostol uygulamasını önermiştir. Özellikle 18 yaşın altında ve 10 haftadan büyük gebeliği olan kadınlarda rutin kullanılması öne çıkmaktadır. Genel olarak yürütülen çalışmalarda 7 veya 8 mm servikal dilatasyon elde etmek başarı olarak kabul edilmiştir.

Biz çalışmamızda bölünmüş dozlar halinde en fazla toplam 800 mcg misoprostol kullandık ve olguların tamamında 7-8 mm ve üzerinde servikal açıklık elde ettik. Böylece literatürdekine benzer şekilde misoprostol uygulamasının missed abortus vakarlarının tedavisinde oldukça etkin bir yöntem olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda saptanan yan etkilerin de daha önce yapılmış olan çalışmalarda bildirilenlerle benzerlik göstermektedir (177). Vajinal misoprostolle görülen yan etkilerin sıklığı, oral misoprostol ve diğer prostoglandinlerle saptananlardan daha azdır (96,121,123). Hamoda ve ark. (258) oral ve sublingual misoprostol kullandıkları çalışmalarında, her iki grupta benzer oranlarda (bulantı % 80, kusma %42, dairesel % 42, titreme % 65) yan etkiler gözlediklerini bildirmişlerdir. Aranof ve ark.(256) fareler üzerinde oral ve intrauterin misoprostol kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında, uterusu yerleştirilen misoprostolün clostridium sordelliye bağlı endometritin morbiditesini artırdığını, TNF-alfa üretimini, kemokin cevabını, lökositlerde fagositozu ve beta defensin üretimini bozmuştur. Bu yan

etkileri reseptör düzeyinde gösterdiklerini bildirmişlerdir. Misoprostol ile medikal abortus sonrasında literatürde nadir de olsa c. sordellinin yaptığı septik şok ve ölüm vakaları olduğu fakat bu medikal abort yöntemini güvenilir olduğu gerçeğini değiştirmez(257).Biz çalışmamızda misoprostol grubundaki hastalarda bulantıyı % 28 oranında, kusmayı % 10 oranında , kontrol grubunda ise sırasıyla % 16 ve %4 olarak benzer bulduk. Literatürde tanımlanan daire, ateş, titreme sepsis gibi yan etkilere hiç rastlamadık.

El-Reraey (35), misoprostolün vakum aspirasyon öncesi ortalama servikal dilatasyonu artırırken, ortalama kan kaybını ve işlemden önce yetersiz dilatasyonu olan olgularda serviksi dilate elde etmek için kullanılan güç miktarını azalttığını bildirmiştir. Kan kaybını ölçmek için küretaj öncesi ve sonrasında alınan hemogram örnekleri ile saptanan hemoglobin düzeyleri misoprostol grubunda sırasıyla ortalama  $12,21 \pm 1,32$  gr/dl ve  $11,87 \pm 1,30$  ( $p < 0,01$ ) iken kontrol grubunda  $12,51 \pm 1,13$  ve  $12,29 \pm 1,11$  idi ( $p < 0,01$ ) . Bu sonuç Carbonell ve ark.(54) ile Ngai ve ark.(55)'nin vajinal misoprostol kullandıkları çalışmaları ile benzerlik göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada 400 mcg vajinal misoprostol uygulanan olguların %13.3'ünde ağrı saptanırken, doz artıkça ağrı saptanan hasta oranlarının arttığı bildirilmiştir (259). Spitz ve ark. (180) gestasyonel yaş ile ağrı insidansı arasında ilişki bulamamış olmalarına rağmen; 49 günden küçük gebeliğe sahip olanlarla karşılaştırıldığında , gebelik büyüklüğü 50-63 gün arasında olan olguların çoğunun anlamlı olarak daha şiddetli ağrı tanımladıklarını bildirmişlerdir. Çoğu çalışmalardaki kadınlar ağrıyı, menstürel ağrıdan biraz daha fazla olarak tarif etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama gebelik süresi 55 gündü ve Misoprostol grubunda hastaların operasyon sırasında hissettikleri ağrıyı gösteren VAS skoru daha düşüktü ( $p < 0,05$ ). Biz bunu servikal dilatasyon sonucu operasyon süresinin kısılması ve kolaylaşmasına bağladık. Çünkü ağrı oluşumunun temelinde servikal genişleme sırasında sempatik sinirlerin uyarılması yatmaktadır. Misoprostol uygulamasında servikal genişleme, mekanik yöntemlere göre daha yavaş, kısmen daha geniş bir zaman aralığında ve böylece tolere edilebilir bir ağrıya neden olarak gerçekleşmektedir.

Klinik uygulamada ağrının yönetiminde primer olarak asetaminofen veya brufen kullanımı önerilir. Birbirlerine zıt etkileri olmasına rağmen, prostaglandin analoglarının uygulanmasından sonra ibuprofen ve diğer NSAİD kullanımı, abortus yapıcı etkiyi azaltmaz. Bu ilaçlar yeni prostaglandin üretimini ( cyclo-oxigenase enzim inhibizyonu yoluyla) azaltmakta, ancak ortaya çıkan prostaglandinler veya analoglarının etkisini engellememektedirler. Oral analjezik kullanımına cevap vermeyen ağrıların nedeni olarak

inkomplet abortus, ektopik gebelik veya enfeksiyon gibi başka bir patoloji aranmalıdır. Altta yatan patolojik bir neden bulunmadığı durumlarda parenteral uygulanan narkotik analjezikler etkili olabilir (183). Krampları azaltmak amacıyla NSAİD'nin profilaktik kullanımının, abortus başarı oranlarını azalttığını gösteren bilgi mevcut değildir. Li cF ve ark.'nın diklofenak sodyumu misoprostol ile birlikte ve misoprostolu tek başına uyguladıkları çalışmalarında, her iki grupta da benzer yan etkiler görüldüğünü ve misoprostol ile birlikte NSAİD verilmesinin servikal olgunlaşmayı azaltmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte olguların 2/3'ü NSAİD kullanımı ile küretaj sırasında ağrılarının azaldığını ifade etmiştir (89). Bizim çalışmamızda her hastaya naproksen sodyum 550 mg/gün müdahale öncesi ve sonrası rutin olarak verildi. Sonuç olarak Naproksen sodyum kullanılmasına rağmen literatürdekine benzer başarı elde edilmesi yukarıdaki bilgilerle örtüşmektedir.

Müdahaleyi yapan hekimler açısından bakıldığında, hekimler misoprostol grubunda müdahaleyi, %74 çok kolay, %8 zor olarak tanımlamışlardır. Kontrol grubunda ise müdahale hekim tarafından %16 çok kolay, %32 zor olarak tanımlanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ .) Misoprostol grubunda gebelik sonlandırmasının zorluğu parite, D&C ve geçirilmiş sezeryan operasyonu öyküsü ile ilişkisiz iken kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde parite sayısı ile işlem zorluğunun ters orantılı olduğu hesaplanmıştır.

170 bin ilk trimester küretajını içeren bir çalışmada, komplikasyon oranı 9/1000 olarak bulunmuştur(158). Literatürde, ilk trimester cerrahi abortuslardan sonra reaspirasyon oranı % 0.35 ile % 1,96 arasında değişmektedir. Bu oranlar hematometra ve rest plasentanın her ikisini de içerir. Endometritis (%0,1-4,7) cerrahi abortus sonrası en sık rastlanan komplikasyonlardan biridir. Bizim çalışmamızda misoprostol grubunda histeroskopik kontrolde 1 (%2) hastada rest plasenta ve 2 (%4) hastada adezyon saptanırken, kontrol grubunda 4 (%8) hastada rest plasenta ve 8 (16%) hastada adezyon saptanmıştır. Bu oranlar literatürle karşılaştırıldığında biraz daha fazla gibi görünmektedir. Ancak bunun nedeni çalışmalarda komplikasyonların tespiti için kullanılan yöntemlerin farklılığı olabilir. Bizim çalışmamızda kullanılan yöntem rest plasenta ve adezyon oluşumu gibi komplikasyonların tespitinde "gold standart" olarak kabul edilen histeroskopi iken literatürde bu komplikasyonların tespitinde klinik bulgular, ultrasonografi, SIS gibi daha az güvenilir yöntemlerin kullanıldığı göze çarpmakta ve böylece yapılan analizlerdeki komplikasyon oranları daha düşük çıkabilmektedir. Burada bizim de çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi hiçbir klinik bulguya neden olmamış bir plasenta retansiyonu veya

intrauterin adezyonun komplikasyon sayılıp sayılmayacağı, hastanın sağlığına ve iyilik haline olan olumsuz etkilerinin neler olabileceği de tartışmalıdır. Daha büyük hasta grupları ile benzer yöntemler kullanılarak yapılacak çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

Uterusun yapısal anomalileri gebelik kayıpları ile ilişkilendirilmiştir. Bu anomaliler konjenital veya sonradan kazanılmış patolojilere bağlı olabilir. Konjenital anomalilerin gerçek insidansı bilinmemektedir. Literatürde bildirilen müllerian anomali insidansları arasında çok büyük farklılıklar vardır. Uterin kavitenin doğum sonrası elle muayenesi ile kadınların %3'ünde müllerian anomali tespit edildiği bildirilmiştir(238). Histeroskopik tubal oklüzyon uygulanan kadınlarda müllerian anomali prevalansı ise %2'dir(239). Bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan ve HSG veya histeroskopi ile araştırılan kadınlarda müllerian anomali oranı %16 olarak bulunmuştur (240). Bir başka çalışmada ise gebelik kaybı hikayesi bulunan kadınlarda %27 oranında morfolojik anormallik saptanmıştır (241). Patriarca ve arkadaşlarının tekrarlayan gebelik kayıplarında yaptıkları çalışmada, %10 oranında konjenital anomali bulmuşlardır (242). Çalışmaların sonuçları arasındaki çeşitliliğin nedenleri arasında anomalilerin farklı sınıflandırılması, tanıda farklı yöntemlerinin uygulanması ve çalışma popülasyonlarının arasındaki farklılıklar sayılabilir. Bizim çalışmamızda da konjenital anomali oranı %25 olarak bulunmuştur. Bu literatürdeki benzer yöntem ve hasta grupları kullanılarak yapılan çalışma sonuçlarıyla benzer bulunmuştur. Günümüzde uterin malformasyonlarının sınıflandırılmasında Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) klasifikasyon sistemi geniş bir şekilde kabul görmüş ve birçok yazar tarafından kullanılmaktadır. Geçmişte uterin malformasyonlarının teşhisinde çoğunlukla HSG kullanılmasına rağmen bu yöntem aslında daha çok çift uterin kavite tanısına olanak vermektedir. Uterin malformasyonların kesin sınıflandırılmasında laparoskopi ve histeroskopinin birlikte kullanımı gerekli gözükmektedir. Bununla birlikte bazı yazarlar çift uterin kavite ayırıcı tanısında transvaginal ultrasonografiyi önermektedir. Bizim çalışmamızda uterin anomali tanısında transvaginal ultrasonografi ile histeroskopi kullanılmıştır. Arkuat uterus ile parsiyel septat uterus ayırıcı tanısı tartışmalı gözükmektedir. Her ikisi de embriyolojik gelişim sırasında orta hattaki septumun rezorpsiyon bozukluğu sonucu oluşmasına rağmen arkuat uterus Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) klasifikasyon sisteminde ayrı kategoride yer almıştır. Arkuat uterus ile subseptus ayrımı uterin kavitedeki orta hat anormalliğinin ciddiyetine dayanmakta ve bu değerlendirme subjektif gözükmektedir (243). Uterus septus en sık görülen uterin anomalidir. Hem tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda hem de genel popülasyonda majör malformasyonların %80-90'ını oluşturur. Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer

şekilde uterus septus ve subseptus %79 oranında ( 19 hastada) saptanmıştır. Bu, konjenital anomaliler içinde en fazla saptanan anomalidir. Uterus septus kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur (244-245). Birçok araştırmacı erken gebelik kaybına sebep olan en sık uterus anomalisi olarak septum varlığını bildirmektedir. Alborzi ve ark. (246) tekrarlayan erken gebelik kaybı olan ve preoperatif HSG'de bölünmüş uterus tesbit edilen 20 hastadan 18'inde septum bulmuşlardır. Hastaların tanısının yarısı cerrahi, yarısı ise sonohisterografi ile konulmuştur. Başka bir çalışmada yazarlar tekrarlayan erken gebelik kaybı ve bölünmüş uterus kavitesi olan hastaları laparoskopi ile değerlendirmişler ve tüm hastaların uterin septumu olduğunu saptamışlardır. Çalışmacılar bu klinik prezentasyonla gelen hastalarda uterin septum tanı ve tedavi planı için daha fazla araştırmaya gerek olmadığını ve LAS eşliğinde yapılacak histeroskopik septum rezeksiyonunun doğru yaklaşım olduğunu ileri sürmüşlerdir (247). Retrospektif çalışmalar incelendiğinde, histeroskopik septum rezeksiyonu ile uterus fonksiyonunun geri kazanıldığı görülmektedir. Histeroskopik septum rezeksiyonundan sonra gebelik sonuçları neredeyse normal sınırlar içerisinde. Bu çalışmalara bakılarak semptomatik ve asemptomatik hastalarda profilaktik olarak yapılan histeroskopik septum rezeksiyonu ile bir gebeliğin doğum ile sonuçlanma şansını arttığı söylenebilir(243).

Intrauterin adezyonlar tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmakla birlikte, daha sık görülen klinik prezantasyonu menstruel bozukluklar ve infertilitedir (248,249). Asherman's sendromlu 1856 kadından oluşan bir seride, Schenker ve Margalioth vakalarının %88'inin postabortal veya postpartum küretaj ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (250). Bu da gebe uterusunun yumuşaklığı nedeniyle uterin küretajın derinliğinin ayarlanmasındaki zorluğa işaret etmektedir. Gebelik kaybı uterin küretajın en sık endikasyonu olmakla birlikte, küretajlar nedeniyle oluşan adezyonlar gebelik kaybının bir nedeni haline gelmektedir. 292 intrauterin adezyonlu ve tedavi yapılmamış kadının %45'i hamile kalmış ve bu gebeliklerin %40'ı spontan abortus , %23'ü preterm doğum ile sonuçlanmıştır. Aynı çalışmada 572 intrauterin adezyonlu ve adezyolizis uygulanan kadından %52'si gebe kalmış ve term doğum oranı %63, spontan abortus oranı ise %23 olarak bulunmuştur (250). Bizim çalışmamızda saptanan tüm adezyonlara müdahale önerilmiştir. Hafif adezyonu bulunan bazı hastalara, ofis histeroskopi uygulaması sırasında müdahale edilerek adezyonlar açılmıştır.

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde HSG, TVUSG ve sonohisteroskopi başlıca metodlar olarak kullanılmaktadır. MRI, laparoskopi ve histeroskopi ise, bu daha basit metodlarla kesin tanı konulamadığında önerilmektedir. Uterin kavitenin incelenmesinde kullanılan metodların karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan 106 kadında yapılan bir çalışmada tüm hastalara HSG ve histeroskopi uygulanarak sonuçları karşılaştırılmıştır. HSG'nin intrauterin patolojiyi saptamadaki sensitivitesi %74 iken spesifitesi %60 olarak bulunurken, yanlış pozitiflik oranı %38,3, yanlış negatiflik oranı ise %28,3 gibi yüksek olarak hesaplanmıştır (251). 60 hasta üzerinde yapılan ve transvajinal sonohisterografi ile histeroskopinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, transvajinal sonohisterografinin sensitivitesi %91, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri %90 olarak hesaplanmıştır (252). 65 infertil hasta üzerinde yapılan bir çalışmada histeroskopi altın standart alınarak transvajinal sonohisterografi, transvaginal ultrasonografi ve HSG karşılaştırılmıştır. Uterin malformasyonların tanısında SHG'nin sensitivitesi %78 iken, TVS ve HSG için %44,4 olarak bulunmuştur. TVS bu çalışmada intra uterin adezyonların hiçbirini saptayamamıştır. Bu çalışmada SHG diğer testlere göre tanısal değeri en fazla olan testtir (253). Bizim çalışmamızda uterin patolojilerin teşhisinde histeroskopiye altın standart aldığımızda TVUSG 'nin spesifitesi %96 bulurken, sensitivitesi %36,3 idi. Çalışmamızda TVUSG'nin pozitif prediktif değeri %88,8 negatif prediktif değeri %66 olarak hesaplanmıştır. TVUSG histeroskopi ile saptanan 44 intrauterin patolojiden sadece 18'ini saptayabilmiştir. Bu verilere dayanarak uterin kavitedeki anormalliklerin saptanmasında TVUSG'nin zayıf bir teşhis metodu olduğu görülmekte ve çalışmamızda tanı için histeroskopinin kullanımının doğruluğu ortaya çıkmaktadır.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan ve histeroskopi uygulanmış 165 hastanın yapılan retrospektif analizinde, akkiz ve konjenital uterin anomaliler araştırılmıştır. Hastaların 57'sinin 2 spontan abortus, 98'inde ise 3 ve üzeri sayıda spontan abortus hikâyesi olduğu ve iki grup arasında uterin anomali açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Yazarlar, elde edilen bulgular doğrultusunda, histeroskopinin iki spontan abotus sonrasında uygulanabileceğini öne sürmüşlerdir (254). Bizim çalışmamızda bir kez abort yapmış olgularda uterin anomali oranı %23, iki kez abort yapmış olgularda ise uterin anomali oranı %64 olarak hesaplanmış ve bu gruplar arasında uterin anomali açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Abort sayısı arttıkça histeroskopide patolojiye rastlama oranı da artmaktadır.

Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma 1996'da Almanyada yapılmıştır (255). Çalışmaya, 8-12 hafta arası inkomplet veya missed abortus nedeniyle dilatasyon kuretaj uygulanan 80 hasta alınmış ve tümüne postabortal histeroskopi uygulanmıştır. Hastaların 47'sinde bir abortus, 33'ünde ise iki ve üzeri sayıda abortus hikâyesi tespit edilmiş, 40 hastada (%50) intra uterin patolojik değişiklikler (20 hastada (%25) intrauterin adezyon) saptanmıştır. Adezyon oranı , iki ve daha çok abortusu olan hastalarda bir abortusu olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada konjenital anomali oranı %21'dir. Ayrıca, iki submukoz myom %2.5 ve sadece bir hastada polip tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki 100 olgudan 44'ünde (%44) uterin patoloji tespit edilmiş olup bunların 29'u (%25) konjenital anomali idi. Toplam 10 hastada (%10) uterin adezyon tesbit edildi. 11 hastada (%11)polip 3 hastada ise submukoz myom izlenmiştir. Myom tesbit edilen hastalarımızın birinde 2 abortus öyküsü olması ve her üç hastanın da yaşayan çocukları olması dikkat çekicidir. Bunlardan hangisinin neden hangisinin sonuç olduğunu bulmakta en önemli yöntem histeroskopidir. Konjenital anomali olmaksızın tekrarlayan abortuslar (genetik anomali, hormonal veya immünolojik nedenlerle) nedeniyle oluşan intrauterin adezyonların kendisi de abortusa neden olabilir.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre misoprostol küretaj öncesi servikal olgunlaşmada etkin bir ajandır. Endometrial kavitenin boşaltılmasında cerrahinin daha kolay ve ağrısız yapılmasına katkısı vardır. VAS skorları misoprostol grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Misoprostol uygulanan hastalarda bulantı ve kusma gibi hasta memnuniyetsizliğini artıran yan etkilerin kontrol grubuna göre artmadığı tespit edilmiştir. İşlemin uygulanım kolaylığı misoprostol grubunda belirgin olarak daha fazladır. Misoprostol uygulanmayan grupta, işlem sonrası histeroskopik kontrolde rest plasenta, servikal stenoz ve edinsel adezyonlarda belirgin artış izlenmiştir. Bu bulgularla erken gebelik sonlandırmalarında vajinal misoprostol uygulaması hem cerrah hem hasta açısından daha kolay, daha çabuk, daha az ağrılı ve daha az komplikasyonlara neden olan bir işlemdir. Uygulamaya ait ciddi yan etkilere rastlanmamıştır. Uygulamanın güvenilirliği ile ilgili daha kesin yargılar oluşturabilmek için daha büyük, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Missed abortus gebeliklerinin vakum aspirasyon ile sonlandırılmasında vaginal misoprostol uygulanmasının sonuçları.**

**Amaç:** ilk trimester missed abortuslarda küretaj sonrası ofis histeroskopi yaparak, vakum aspirasyon öncesi servikal dilatasyon ve terminasyon için vaginal misoprostol kullanımının etkinliğinin ve abortus etiyojisinde konjenital ve akkiz uterin anomalilerinin dağılımını araştırdık.

**Materyal ve metod:** Mart 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde missed abortus tanısı ile küretaj uygulanan ve sonrasında postabortal H/S için tekrar başvuran 100 hasta alındı. Olgular rastgele iki gruba ayrılarak, birinci grup 50 hastaya misoprostol tablet vajinal uygulama sonrası İnkomplet olduğunda revizyone küretaj yapıldı. İkinci grup 50 hasaya doğrudan terapotik küretaj yapıldı.

Hastalar ilk adet bitiminden sonraki 3-4 gün içinde ofis histeroskopi ile uterin patolojiler açısından değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Terapötik küretaj uygulanan grupta misoprostol uygulamasına oranla edinsel adezyon görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur. ( $P < 0,05$ ) Gruplara göre konjenital subseptum, septum, arkuat ve vajinal septum durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ )

**Sonuç:** misoprostol küretaj öncesi servikal olgunlaşmada etkin bir ajandır. Endometrial kavitenin boşaltılmasında cerrahinin daha kolay ve ağrısız yapılmasına katkısı vardır. Misoprostol uygulanan olguların histeroskopik kontrollerinde edinsel adezyonlara daha az rastlanılması nedeniyle erken gebeliklerin sonlandırılmasında tercih sebebi olabilir.

## ABSTRACT

### **The effect of intravaginal misoprostol in termination of missed abortion by vacuum aspiration**

**Objective:** intrauterine adhesion formation congenital and acquired uterine anomalies have been investigated by office hysteroscopy in patients with missed abortion who terminated by either vacuum aspiration or intravaginal misoprostol administration followed by vacuum aspiration.

**Materials and methods:** Between March 2008 and December 2009 at Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital **100 patients with missed abortion involved in the study.** Patients were divided randomly into two groups; the first group with 50 patients was treated with vaginal misoprostol tablets and vacuum aspiration of the incomplete abortion while the second group of 50 patients was treated by vacuum aspiration. All the patients were evaluated by office hysteroscopy and for the determination of intrauterine adhesion formation and uterine anomalies after the occurrence of subsequent menstrual period. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$

**Results:** Acquired adhesions were significantly higher in the Therapeutic curettage group compared with the group of patients who had been treated by misoprostol ( $P < 0.05$ ). Congenital sub septum, septum, arcuate, and vaginal septum cases were not statistically different in two groups ( $p > 0, 05$ )

**Conclusion:** misoprostol for cervical ripening before curettage is an effective agent. Misoprostol administration makes surgical evacuation of the endometrial cavity is easier and painless. As acquired adhesions are less common in hysteroscopic examinations, method of misoprostol administration can be preferred in the termination of the missed abortions.

## KISALTMALAR

D&C	: Dilatasyon Küretaj
RCOG	: The Royal college of Obstetricians and Gynaecologist
SF	: Serum fizyolojik
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
MCG	: Mikrogram
MVA	: Manuel Vakum Aspirasyon
VA	: Vakum Aspirasyon
USG	: Ultrasonografi
CRL	: Baş Popo Mesafesi
VAS	: Visualize Analog Skala
MR	: menstrüel Regülasyon
UK	: United kingdom
US	:United states
MMP	: Matriks Metaloproteinazlar
TIMP	: Tissue İnhibitor of Metaloproteinaz
CD	: Leucocyte Common Antigen
PG	: Prostaglandin
NSAİD	: non steroid Anti-inflammatory Drug
FDA	: Food and Drug Administration
IL	: İnterlökin
ILGF	: İnterlökin Growth Factor
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
ML	: mililitre

TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
D&C	: Dilatasyon ve küretaj
SİS	: Salin infüzyon sonohisterogafi
HSG	: Histerosalpingografi
H/S	: Histeroskopi
AC	: Alternatif akım
NaCl	: Sodyum klorür
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IVF	: İnvitro fertilizasyon
SPSS	: Statistical package for social sciences
KOH	: Kontrollü over hiperstimulasyonu
EP	: Endometriyal polip
Nm	: Nanometre
O <sub>2</sub>	: Oksijen
N <sub>2</sub> O	: Azot protoksit
NO	: Nitrik Oksit
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit

## KAYNAKLAR

1. Alberman E.the epidomiology of repeated abortion..in:Beard RW,sharp F,early pregnancy loss:mechanisms and treatment.New York Springer-Verlag,1988:9-17
2. Warburton D,Fraser FC.sontaneus abortion rate in man:data from reproductive histories collected in a medical genetics unit.Am J Hum Genet 1963;16:1-25
3. Edmonds DK,Lindsay KI,Miller JF.early enbryonic mortality in woman.Fertil Steril 1982;38:447-453
- 4.BJOG. 1998 Apr;105:413-417. Comparative study using two dose regimens ( 200 mcg or 400 mcg) of vaginal misoprostol for preoperative cervikal dilatasyonin first trimester nullipareae. Fong YF.Sing K. Prasad RNV.
5. Contraception . 1995;51:347-350, oral misoprostol versus vajinal gemeprost for cervikal dilatation prior to vacuum aspiration in vomen in the sixth to twelveth week of gestation Ngai SW, Au Yeung KC, Lao T, Ho PC.
- 6.JAMA 1984;251:2108-2111. Prevention of uterine perforation during curetage abortion. Grimes DA, Schulz KF, Cates WJ.
7. Jonathan S. Berek.Novak's Gynecology 13. edition
8. Brandon J. Bankowski.[et al].The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics 2nd edition. 32:385-389
9. Harlap S,Shiono PH:Alcohol,smoking,and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. Lancet 2:173,1980
10. Harlap S,Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables:human Embriyonic and fetal death.Academic pres,1980,p145
11. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T,Üstay K, Ayhan A,Gürkan T, Önderoğlu LS.Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi
12. Atasü T. Şahmay S. Jinekoloji 2. baskı 2001 37:533-545
13. Wilcox AJ,Weinberg CR,O'Connor JF,et al.Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988;319:189-194
14. Regan L,Braude PR,Trembath PL, influenceof past reproductive performance on risk of spontaneus abortion,Br med J 1989; 299:541-545

15. Stirrat GM, Recurrent miscarriage.clinical associations,causes and management; lancet 336:728,1990
16. Bulletti C,Flamigni C,Giacomucci E, Reproductive failure due to spontaneous abortion Recurrent miscarriage,Hum reprod update 2:118,1996
17. Maurilus GB,Effect of aging on fertility and pregnancy.Seminars reprod endocrinol.9:165,1991.
18. Stein ZA,A woman's age :childbearing and childrearing,Am J epidemiol 121:327,1985
19. Nybo Andersen AM,Wolhlfahrt J,Cristens P,Olsen J,Melbye M, Maternal age and fetal loss:BR Med J 320:1708,2000.
20. de Crispigny LC,Cooper D,McKenna M:Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound.J Ultrasound Med /:7,1988
21. transvaginal sonography in the first trimester:embryology,anatomy,and hCG correlation.Semin ultrasound CT MRI 1990:11:12-21
22. Peter W. Callen Ultrasonography in obstetrics and gynecology 6:73 1997
23. Martin L. Pernoll ,Benson&pernoll obstetric and gynecology 10.edition 5:114-115 2002
24. Kadar N, Caldwell BV, Romera R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. Obstet gynecol 1981;58:162-165
25. Cowan BD,Vandermolen DT,long CA,et el.receiver operator characteristics, efficiency analysis,and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations.Am J obstet gynecol 1992;166:1729-1734
26. Naeye RL.coitus and associated amniotic fluid infections.N Engl J Med 1979;301:1198-1200.
27. Kwki T,Ylirkorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis. Or preterm birth. Am J obstetGynecol 1993;169:1130-1134
28. Scoott JR, Disaia PJ, Hammond CB,Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology.7 th edition 10:179
29. Blummenfeld Z, Brenner B: Thrombophilia associated pregnancy wastage. Fertil steril 72:765,1999
30. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habituel abortion in 197 couples. Fertil Steril 1996; 66:24-29
31. Jacobs PA, Hassold TJ: The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): Human embryonic and fetal death. Newyork, academic pres, 1980, 289

32. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies, *Hum Reprod* 18:1724,2003
33. Ward KJ, Genetic factor in recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:425,2000
34. 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 JSTD AIDS* 3:418,1992
35. Witkin SS, Ledger WJ, Antibodies to chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 167:135,1992
36. Osser S, Persson K, Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage, *Br J Obstet Gynecol* 103:137,1996
37. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, Chipman MI, serologic evidence of ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss, *Am J Obstet Gynecol* 145:245,1983
38. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B, Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion, *Am J Obstet Gynecol* 183:431,2000
39. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S, association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: Prospective community based cohort study, *Br Med J* 325:1334,2002
40. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S, association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: Prospective community based cohort study, *Br Med J* 325:1334,2002
41. Abalovich M, Gutierrez S, Alceraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63,2002
42. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, et al. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid auto-antibodies. *JAMA* 1990;1422-1425
43. Rushworth FH, Backos M, Rai R, et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid antibodies. *Hum Reprod* 2000;15,1637-1639
44. Esplin MS, Branch DW, Silver R, et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583-1586
45. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843-848

45. Milis JE, Simpson JL, Driscoll SG, Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diayabetic women whose pregnancies were identified witihn 21 days of conception, *New Engl J, Med* 319:1617,1988.
46. Miodovnik M, Mimouni F, Siddiqi TA, Khory J, Berk MA, Spontaneous abortions in repeat diayabetic pregnancies: a relationship with glycemc control, *Obstet Gynecol* 75:75,1990
47. Greene MF, Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus, *Semin Reprod Endocrinol* 17:127,1999
48. Sutherland HW, Pritchard CW, Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus, *Am Obstet Gynecol* 155:135,1986
49. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS, hypersecretion of luteinizing hormone, infertility, and miscarriage, *lancet* 336:1141,1990
50. Tulppala M, Stenman U-H, Cacciatore B, Ylikorkala O, Polycystic ovaries and levels of gonadotropins and androgens in recurrent miscarriage: Prospective study in 50 women, *Br J Obstet Gynecol* 100:348,1993
51. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S, Reccurent early miscarriage and polycystic ovaries, *Br med J* 297:1027,1988
52. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS, Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome, *Br Med J* 297:1024, 1988
53. Cairo MS Neonatal neutrophil host defense. *Am J Dis Child* 1989;143:40-47
54. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics* 21th edition
55. Billington WD, Davies M, Bell SC, Maternal antibody to fetal histocompatibility and trophoblast-specific antigens. *Ann Immunol (Paris)* 1984;135D:331-335
56. Tafuri A, Alferink J, Moller P, et al. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science* 1995;270:630.
57. Sargent IL, Wilkins T, Redman CWG. Maternal immune responses to the fetus in early pregnancy and reccurent miscarriage. *Lancet* 1994;2:1099-1104
58. Siiteri PK, Febres F, Clemens LE, et al. Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone's nature immunosuppressant? *Ann N Y Acad Sci* 1977;286:384-397
59. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the sapparo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440-443

60. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis rheum* 1999;42:1309-1311
61. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M, Cigarette alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion
62. Hughes EG, Brennan BG, Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity, *Fertil Steril* 66:679, 1996
63. Floyd RL, Decoufle P, Hungerfort DW: Alcohol used prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med.* 17:101,1999
64. Kline J, Stein ZA, ShROUT P, Susser M: drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 2:176,1980
65. Cavallo F, Russo R, Zotti C, Camelengo A, Ruggeni AM: moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol* 30: 195, 1995
66. Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB, Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion; a prospective cohort study, *Epidemiology* 7:250,1996
67. Rasch V, cigarette, alcohol and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion, *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:182,2003
68. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L, Benzi G, coffee consumption and the risk of hospitalized miscarriage before 12 weeks of gestation, *Hum Reprod* 13:2286, 1998
69. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Eniarson TR, Koren G, Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies, *AM J Ind Med* 34:288, 1998
70. Gardella JR, Hill JA, 3rd, Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss, *semin Reprod Med* 18:40, 2000
71. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, Conover DL, Halperin WE, video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 324:727,1991
72. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Jr., et al., Retinoic acid embryopathy, *New Engl J Med* 313:837,1985
73. Brent RL, Utilization of developmental basic science principals in the evaluation of reproductive risks from pre and post conception environmental radiation exposures. *Teratology* 59:182,1999

74. Hall EJ: Scientific view of low level radiation risks. *Radiographics* 11:509,1991
75. American Fertility society classification of mullerian abnormalities, *Fertil Steril* 1988, 49:944
76. John A. Rock, Howard W. Jones. *Te Linde's Operative Gynecology*, ninth edition. 29:705-753
77. Leible S, Munoz H, Walton R, Sabaj V, Cumsille F, Sepulveda W, Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency, *Am Obstet Gynecol* 178:1048,1998.
78. Propst AM, Hill JA, 3rd; Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:341,2000
79. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP, Cervical cerclage its role in the pregnant anomalous uterus, *Int J Fertil* 35:164, 1990.
80. Blum M, Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus, *Int Surg* 62:213,1977.
81. Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, Nicolaidis KH, Ultrasound screening for congenital uterine anomalies, *Br J Obstet Gynecol* 104:1320,1997.
82. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A, Mullerian defects in women with normal reproductive outcome, *Fertil Steril* 56:1192,1991
83. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla- Musoles F, Simon C, Pellicer A, Reproductive impact of congenital müllerian anomalies, *Hum reprod* 12:2277,1997
84. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD, Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study, *J Assist Reprod Genet* 18:139,2001.
85. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB, Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome, *Fertil Steril* 75:405,2001.
86. Goldernberg M, Sivan E, Sharabi Z, Bider D, Rabinovici J, Seidman DS, outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility, *Fertil Steril* 64:714,1995
87. Giatras K, Berkeley As, Noyes N, Licciardi F, Lolis D, Grifo JA, Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas, *J am Assoc Gynecol Laparosc* 6:155, 1999
88. *Clinical obstet gynecol.* 2000 sep;43:433-439 Anatomy and physiology of the uterine cervix. Jack ludmir, MD and Harish M. Sehdev , MD.
89. *obstet Gynecol.* 2003 sep;102(3):583-8. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. Li CF, Chan CW, Ho PC.

90. Am j obstet Gyecol. 1996;174:1065-1071. Cervical ripering in humans: potential roles of estrogen, progesterone and insuline like growth factor-1. Stjernholm Y, sahlin L.
91. Am J Obstet Gynecol. 1983;146:410-420. Ultrasonic localisation of a displaced laminaria tent. Larang ST, Woo JST, Tang GWK.
92. Obstet Gynecol Surv. 1989;44:410-420. Intraservical tents: usage and mode of action. Johnson N.
93. J Obstet Gynecol Can. 2005 Jan;27(1):38-42. A randomized trial or laminaria tents versus misoprostol for cervical ripening in first trimester surcical abortion. Burnett MA, Corbett CA, Gertenstein RJ.
94. Clinical Obstet Gynecol. 2000 sep;43:447-454. Nonpharmacologic approaches to cervical priming and labor induction. C. David Adair.
95. BJOG. 1990;97:260-266. The use of mifepristone (RU486) for cervical preparation in first trimester pregnancy termination by vacuum aspiration. WHO Task Force on Postovulatory methods for fertility regulation.
96. BJOG. 1996; 103,: 1120-1. Oral misoprostol versus mifepristone for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester nulliparous pregnancy: a double blind prospective randomized study. Ngai, S.W, Au Yeung K.C, Lao T, Ho P.C.
97. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):998-1002. Mifepristone versus vaginally administered misoprostol for cervical priming before first trimester termination of pregnancy: a randomized, controlled study. Ashok PW, Flett GM, Templeton A.
98. Contraception. 1990;41:283-92. Induced cervical ripening with mifepristone and biocon version of arachidonic acid in human pregnant cervix in the first trimester. RadestadA, Bygdeman M, Green K.
99. BJOG. 1995; 102:553-8. Effects of gemeprost and mifepristone on the mechanical properties of the cervix prior to first trimester termination of pregnanacy. Carbonne B, Brennand JE, Maria B, Cabrol D, Calder AA.
100. Clin Perinatol. 1995;22:973-984. The role of prostaglandins in labor and delivery. O'Brien WF.
101. Baillieres Clin Obstet Gynecol. 1990;4(2):263-282. The physiology of cervical ripening and cervical dilatation and the effect of abortifacient drugs. Ulbjerg N, Ulmsten U.
102. Contraception. 2005 Jul;72(1):33-9. The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. Aronsson A, Ulfgren AK, Stabi B, Stavreus-Evers A, Gemzell-Danielsson K.

103. Lancet. 1994, 343, 1207-1209. Cervical priming with prostaglandin E<sub>1</sub> analogues, misoprostol and gemeprost. El-Refaey, H., Calder, L., Wheatley, D.N. and Templeton, A.
104. BJOG. 1988;95:372-76. Cervical dilatation by lamicel before first trimester abortion: a clinical and experimental study. Norstorm A, Bryman I, Hansson HA.
105. Prostaglandins. 1982;23:361-67. influence of prostaglandin E<sub>2</sub> on the biosynthesis of connective tissue constituents in the pregnant human cervix. Norstorm A.
106. Prostaglandins. 1990;39:281-85. Clinical effects and cervical tissue changes after treatment with 16, 16 dimethyl-transA<sub>2</sub>PGE<sub>1</sub> methylester in the first trimester. Ding JQ, Granberg S, Norstorm A.
107. Obstet Gynecol. 1993;81:332. Labor induction with the prostaglandin E<sub>1</sub> metil analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroder PA, Briones DK.
108. Human Reprod. 1995; 10:1521-7. Randomized trials of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. Baird DT, Sukcharoen N, Thong KJ.
109. Br Med J. 1993;307:532-537. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. World Health Organization.
110. Lancet. 1994, 343, 1207-1209. Cervical priming with prostaglandin E<sub>1</sub> analogues, misoprostol and gemeprost. El-Refaey, H., Calder, L., Wheatley, D.N. and Templeton, A.
111. BJOG. 1991., 98, 1025-1029. Pre-operative cervical preparation before first trimester vacuum aspiration: a randomized controlled comparison between gemeprost and mifepristone
112. Lancet. 1989;i: 1460-61. Cardiac standstill induced by prostaglandin pessaries. Kalra PA, Litherland D, Sallorni SF
113. N Eng J Med. 1995;332:983-987. Induction of abortion with mifepristone and oral or vaginal misoprostol. El-Refaey, H., Rajasekar, D., Abdalia, M., Calder, L. and Templeton, A.
114. Obstet Gynecol. 1997;90:735-738. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. Ho, P.C., Ngai, S.W., Liu, K.L., Wong, G.C.Y. and Lee, S.W.H.
115. Hum. Reprod. 1998, 13, 2962-2965. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. Ashok, P.W., Penney, G.C., Flett, G.M.M., Templeton, A.

116. *Lancet*. 1992;339:64. Misoprostol to induce labor. Marguiles M, Campos-Perez G, Voto LS.
117. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 1994;34:103-104. Predilatation of the cervix before suction curettage for therapeutic abortion in early pregnancy. Edwards D, Aitken RE, Begg AF.
118. *N Engl J Med*. 1994;331:290-3. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second trimester pregnancy. Jain KJ, Mishell DR.
119. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;49:149-55. A low dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A.
120. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1811-6. Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. Wing DA, Rakall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH.
121. *Lancet*. 1991;338:1233-1236. Uterin contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. Norman JE, Thong KJ, Baird DT.
122. *Lancet*. 1992;339:313. Misoprostol, mifepriston and abortion. Baird DT, Norman JE, Thong KJ, Glasier AF.
123. *BJOG*. 1996; 103:1117-1119. A randomized comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical priming before suction termination of pregnancy. Lawrie, A., Penney, G. and Templeton, A.A.
124. *Obstet Gynecol*. 1997;90:88-92. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Zieman, M., Fong, S.K., Benowitz, N.L., Banskter, D. and Darney, P.D.
125. *Obstet Gynecol*. 1999;93:275-280. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Gemzell-Danielsson, K., Marions, L., Rodriguez, Spur, B.W., Wong, P.Y.K. and Bygdeman, M.

126. Hum Reprod. 1999; 14:1635-1637. Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming. Singh, K., Fong, Y.F., Prasad, R.N. and Dong, F.
127. Contraception. 1997;55:165-168. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. Carbonell, J.L.L., Varela, L., Velazco, A. and Fernandez, C.
128. Hum.Reprod. 2000, 15, 1159-1162. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. Ngai, S.W., Tang, O.S., Chan, Y.M. and Ho,P.C.
129. Hum Reprod. 2002 Feb;17(2):332-336. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Tang OS, Schweer H, Seybert HW, Lee SWH, Ho PC.
130. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;65:175-176. Uterine rupture during second trimester termination of pregnancy using mifepristone and prostaglandin. Phillips K, Berry C, Mathers AM.
131. Obstet Gynecol. 2005 Feb;105(2):352-6. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. Dickinson JE
132. BJOG. 2005 Jan;112(1):97-9. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, Mouloupoulos GG, Papapanagiotou AA, Antsaklis AJ.
133. Contraception. 2003 Mar;67(3):213-7. Role of sublingual misoprostol for cervical ripening prior to vacuum aspiration in first trimester interruption of pregnancy. Saxena P, Salhan S, Sarda N.
134. Contraception. 2004 Feb;69(2): 165-9. Sublingual compared with oral misoprostol for cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized comparison. Aronsson A,

- Helstorm L, Gemzell-Danielsson K.
135. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60:161-165. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. Herabutya Y, O-Prasertwawat P.
136. Int J Gynaecol Obstet. 2005 Feb;88(2): 134-7. Cervical priming with sublingual misoprostol vs. 15-methyl-prostaglandin F2alpha prior to surgical abortion. Vimala N, Mittal S, Dadhwal V.
137. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:1804-1810. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. Wing DA, Jones MM
138. Seminars Reprod Endocrinol. 1985;3:247. Prostaglandins and postpartum hemorrhage. O'Leary JA.
139. Fertil Contracept Rev. 1995;4:19-21. Misoprostol: Esoteric uterotonicity revealed or the place in the evacuation of the human pregnant uterus. El-Rafaey H,
140. Med Res Rev. 1990; 10:149-172. Misoprostol: Discovery, development and clinical applications. Collins PW.
141. Am J Obstet Gynecol. 1994;171:561-562. Overdosage of misoprostol in pregnancy. Bond GR, Van Zee A.
142. Ann Emerg Med. 1991;20:549-551. Acute misoprostol toxicity. Graber DJ, Meier KH.
143. BJOG. 1999; 106:304-308. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labor. Lumbiganon P, Hofmeyr J.
144. Am J Obstet Gynecol. 1996;175:173-177. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second trimester abortion. Jain KJ, Mishell DR.
145. Obstet Gynecol. 1997;90:611-6. Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. Creinin MD, Vittinghoff E, Schaff EA, Klaisle C, Darney PD, Dean C.

146. *J Fam Pract.* 1997;44:353-60. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU486) for abortion. Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, Franks P.
147. *Contraception.* 1997;56:367-71. Medical abortion with methotrexate 75 mg intramuscularly and vaginal misoprostol. Creinin MD.
148. *Obstet Gynecol.* 1996;88:521-525. Vaginal misoprostol for induction of labor; A randomized controlled trial. Mundle WR, Young DC.
149. *Lancet.* 1992;339:437. Teratogenicity of misoprostol. Schuler L, Ashton PW, Sanseverino MT.
150. *Lancet.* 1991;338:56. Misoprostol and congenital malformations. Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB, Coelho HLL.
151. *Am J Med Genet.* 1993;47:59-64. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in first trimester of pregnancy. Gonzalez CHG, Vargas FR.
152. *Lancet.* 1998;351:1624-7. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. Gonzalez CHG, Marques Dias MJ, Kim CA.
153. *Reprod Toxicol.* 1999;13:147-51. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective controlled study. Schuler L, Pstuszek A, Sanseverino MT, Orioli IM, Brunoni D.
154. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155:76-80. Sellaque of induced first trimester abortion. A prospective study assessing the role of postabortal pelvic inflammatory disease and prophylactic antibiotics. Heisterberg L, Hebjoin S, Andersen LF, Petersen H.
155. *Gynecol Obstet Invest.* 1993;35:152-154. Risk of damage to the cervix in dilatation for first trimester induced abortion by suction aspiration. Molin A.

156. *Obstet Gynecol Surv.* 1979;34:177-91. Complications from legally induced abortion: a review. Grimes DA, Cates W.
157. *Lancet.* 1983; 1:1182-84. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. Schulz KF, Grimes DA, Cates W.
158. *Contraception.* 2001;64:345-52. First trimester surgical abortion practices: a survey of National Abortion Federation members. Lichtenberg ES, Paul M, Jones H.
159. *Obstet Gynecol.* 1998;92:795-8. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F.
160. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Oct;81(1):59-63. Complications of abortion performed under local anesthesia. Thonneau P, Fougeyrouas B, Ducot B, Boubilley D, Dif J, Lalande M, Soulat C.
161. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2005 Jul;31(3): 185-8. Surgical abortion using manual vacuum aspiration under local anaesthesia: a pilot study of feasibility and women's acceptability. Hamoda H, Flett GM, Ashok PW, Templeton A.
162. *Obstet Gynecol.* 2002;99:567-71. Is pathology examination useful after early surgical abortion? Paul M, Lackie E, Mitchell C, Rogers A, Fox M.
163. *N Engl J Med.* 1993;328:1509-13. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F.
164. *N Engl J Med.* 1998;338:1241-7. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A.
195. *Contraception.* 1996;53:321-327. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L.

166. *Contraception*. 1996;54:323-7. Analysis of failure in medical abortion. Winikoff B, Ellertson C, Clark S.
167. *Obstet Gynecol*. 1997;44:353-60. Medical abortion in early pregnancy: a review of the evidence. Grimes DA.
168. *Drugs*. 1998;56:523-35. Ergot alkaloids: current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynecology. de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, Hekster YA, van Roosmalen J.
169. *Obstet Gynecol*. 1990;76:129-35. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS.
170. *Obstet Gynecol*. 1996;87:884-90. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA.
171. *Epidemiol Rev*. 1982;4:66-94. The effects of induced abortion on subsequent reproduction. Hogue CJR, Cates W Jr, Tietze C.
172. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 146:136-140. The relationship between induced abortion and outcome of subsequent pregnancies. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR.
173. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1990;4:391-405. The effect of pregnancy termination on future reproduction. Atrash HK, Hogue CJ.
174. *Contraception*. 2003;67:41-7. Quality of life following early medical or surgical abortion. Westhoff C, Picardo L, Morrow E.
175. *JAMA*. 1992;268:2078-9. The myth of the abortion trauma syndrome. Stotland NL.

176. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:708-14. The alleged association between induced abortion and risk of breast cancer: biology or bias? Bartholomew LL, Grimes DA.
177. *Contraception.* 1996;53:243-6. Evaluation of the effectiveness of misoprostol to induce first trimester abortion. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, Usfa M, Maria E.
178. *BJOG.* 2003 Feb; 110(2): 175-80. A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. Singh K, Fong YF, Dong F.
179. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):571-5. A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. Jain JK, Kuo J, Mishell DRJr.
180. *Obstet Gynecol.* 2003 Jun; 101(6): 1294-1299. A comparison of oral misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. Dickinson JE.
181. *Contraception.* 1993;48:339-348. Methotrexate and misoprostol for early abortion. Creinin MD, Darney PD.
182. *Contraception* 1997;56:169-174. Misoprostol 3,4 or 5 days after methotrexate for early abortion. Carbonell I, Esteve JL, Velazco A.
183. *J Am Med Assoc.* 1994;272:1190-1191. Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion. Creinin MD, Vittinghoff E.
184. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1759-1765. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. Stovall TG, Ling FW.
185. *Contraception.* 1985;32:45-51. Progesterone reseptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. Bygdeman M, Swahn ML.
186. *Obstet Gynecol.* 2002;99:813-9. Comparison of abortions induce by methotrexate or

- nufepristone followed by misoprostol. Wiebe E, Dunn S, Gilbert E, Jacot F, Lugtig L.
- 187.Hum Reprod. 2002; 17:1477-82. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, MishellDRJr.
- 188.Contraception. 2001 ;64:81-5. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C.
- 189.Contraception. 2000;61:41-6. Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L.
- 190.N Engl J Med. 2001;344:38-47. Misoprostol and pregnancy . Goldberg AB, Greenberg BS, Darney PD.
- 191.JAMA. 2000;284:1948-53. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadalius LS.
- 192.Contraception. 2001;63:255-6. Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK.
- 193.J Am Med Womens Assoc. 2000;55:141-4. Bleeding patterns after early abortion with mifepristone and misoprostol or manual vacuum aspiration. Davis A, Westhoff C, De Nonno L.
- 194.. Acta Obstet Gynecol Scand. 1992;71:278-283. Medical termination of early pregnancy with mifepristone(RU486) followed by a postaglandin analogue: study in 16,639 women. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L.

195. Lancet. 1991;337:969-970. A death associated with mifepristone/sulprostone. Anonymous.
196. BJOG. 1997 Jul;104(7):829-33. Medical abortion or vacuum aspiration? Two year follow up of a patient preference trial. Howie FL, Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA.
197. BMJ. 1993 Sep 18;307(6906):714-7 Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA.
198. Aubinais EJ. De l'uteroscopia. J Sect Med Soc Acad Dept Loire Infer. 39:71,1863
199. Baggish MS, Bardot J. Histeroscopia de contacto. Clin Obstet Gynecol. 2:258,1984
200. Bozzini P. Der Lichetieiter oder Beschreibung einer einfachen Vorrichtung und ihrer Anwendung zur Erleuchtung innerer Hohlen und Zwischenraume des lebenden animalischen Körpers. Weissmar, Landes- Industrie- Comptoir, 1807
201. Desormeaux AJ. De l'endoscope et de ses Applications au Diagnostic et au Traitement des Affections de l'Uredhre et de la Verrie. Balliere, Paris 1865.
202. Pantaleoni D. On Endoscopic examination of the cavity of the womb. Med Press Circ. 8:26,1869.
203. Blondel R. CR Soc d'Obstet, Decembre 1893.
204. Nitze M. Uber eine neue Beleuchtungsmethode der Höhlen des menschlichen Körpers. Wien Med Presse: 20: 851,1879.
205. Hopkins H. Optical principles of the endoscope. In Berci G(ed) Endoscopy. New York: Appleton Century-Crofts, p.3-26, 1976.
206. Heineberg A. Uterine endoscopy, an aid to precision in the diagnosis of intrauterine disease. Surg Gynecol Obstet. 18:513,1914.
207. Rubin IC. Uterine endoscopy, endometroscopy with the aid of uterine insufflation. Am J Obstet Gynecol. 10:313,1925.
208. Gauss CL. Hysteroskopie. Arche Gynaecol 133:18,1928.
209. Mohri T, Mohri C. Hysteroscopy. World Gynecol Obstet. 6:48 1954.
210. Siegler AM, Kemman EK. Hysteroscopy. Obstet Gynecol Surv. 30:567,1976.
211. Hamou JE. Reduction endometriale. Gyn Obs. 210,10-11 Paris 1989.

212. Lindemann HJ, Mohr J. CO<sub>2</sub> hysteroscopy: Diagnosis and Treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 124:129, 1976.
213. Hamou JE. *Hysteroscopy and Microcolpohysteroscopy Text and Atlas* 1-11 1991.
214. Corson SL, et al. Experience with the Hamou microcolpohysteroscope *J Reprod Med.* 28: 654, 1983.
215. Cooper JM, Brady RM. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 26:217-36, 1999.
216. Porto R: La pneumo-hysteroscopie. *Acta Endoscopica* 3-4:86, 1973.
217. Garry R, Hasham F, Kokri MS, et al: The effect of pressure on fluid absorption during endometrial ablation. *J Gynecol Surg* 8:1-10, 1992.
218. Garry R, Mooney P, Hasham F, et al: A uterine distension system to prevent fluid absorption during Nd- YAG laser endometrial ablation. *Gynaecol Endosc* 1:23-27, 1992.
219. Shirk GJ, Gimpelson R: Control of intrauterine fluid pressure during operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1 :229-33, 1994.
220. Corson SL, Brooks PG, Serden SP, et al: Effects of vasopressin administration during hysteroscopic surgery. *J Reprod Med* 39:419-423, 1994.
221. Tucker RD, Baggish MS, Lomano JM: *Lasers and electrosurgery in Hysteroscopy. Diagnostic and Operative Hysteroscopy A Text and Atlas* p75-95, 1999.
222. Baggish MS: *Basic and advanced laser surgery in gynecology*, Norwalk, 1985, AppletonCrofts.
223. Sliney DH, Trokel SL : *Medical lasers and their safe use*, New York, 1993, Springer-Verlag.
224. Sutton C: *Lasers in gynecology*, London, 1992, Chapman and Hall Medical.
225. Pearce JA : *Electrosurgery*, ed 1, London, 1986, Chapman and Hall.
226. Van Herendael BJ. Instrumentation in hysteroscopy. *Obstet and Gynecol Clin North Am* 22(3):391-408, 1995.
227. Kramer C, Barik S, Dufly S. Flexible outpatient hysteroscopy without anesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *British Journal of Obstet and Gyneacology*, 105:672-676, 1998.

228. Unfried G, Wiesser F, Albrecht A, Kaider A, Nagele. Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical trial. *Human Reprod* 16:168-171,2001.
229. Indman PD. Instrumentation and distention media for the hysteroscopic treatment of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 27:2;305-315,2000.
230. Rovi B, Schiavello H, Chandia P, Takeshige T. Safety and efficacy of hysteroscopic endomyometrial resection-ablation for menorrhagia. *J Reprod Med* 2001;46(8):717-723.
231. Hamou J: Base de l'optique et principes des instruments endoscopiques. in *Hysteroscopie et Microcolpohysteroscopie Atlas et Traite*. Hamou J (ed). Masson, 1987, p 31-62.
232. Hamou J: *Hysteroscopy and Microcolpohysteroscopy Text and Atlas* 23-42, 1991.
233. Blanc B, Boubli L, Cornier E: Matériel et principes généraux de l'Hysteroscopie opératoire in *Manuel d'Hysteroscopie opératoire*. Blanc B, Boubli L (eds). Vigot, 1991, p 25-37.
234. Jansen FW, Viedevogd CB, van Ulzen K. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):266-270.
235. Loffer FD. Contraindications and complications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(3):445-455.
236. Cooper JM, Brody RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(2):347-366.
237. Indman PD, Brown WW 3rd. Uterine surface temperature changes caused by electrosurgical endometrial coagulation. *J Reprod Med* 1992;37:667-670.
238. Greiss FC, Mauzy CH. Genital anomalies in women. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:330-339
239. Ashton D, Amin HK, Richart RM, Neuwirth RS. The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet Gynecol*. 1988;72(1):28-30.
240. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 1996 Jul;66(1):24-9.
241. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1983;62(5):574-81.
242. Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, Parise G, Benedetto C. Recurrent spontaneous abortion. Etiologic factors. *Panminerva Med*. 2000;42(4):299-300.

243. Grigoris F, Grimbizis M, Camus B, Tarlatzis C, Bontis N. clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human reproduction update*, 2001;7(1),161-174
244. Homer HA, Li TC, Cooke ID, the septate uterus: a review of management and reproductive outcome, *Fertil Steril* 73:1,2000.
245. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A, Reproductive impact of congenital mullerian anomalies, *Hum Reprod* 12:2277,1997.
246. Greiss FC, Mauzy CH. Genital anomalies in women. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:330-339
247. Ashton D, Amin HK, Richart RM, Neuwirth RS. The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet Gynecol.* 1988 Jul;72(1):28-30.
248. March CM, intrauterine adhesions, *Obstet Gynecol Clin North Am* 22:491 1995
249. Al-Inany H, intrauterine adhesions. An update, *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:986,2001
250. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril.* 1982 May;37(5):593-610.
251. Razieli A, Arieli S, Bukovsky I, Caspi E, Golan A. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril.* 1994 Nov;62(5):1080-2.
252. Gronlund L, Hertz J, Helm P, Colov NP Transvaginal sonohysterography and hysteroscopy in the evaluation of female infertility, habitual abortion or metrorrhagia. A comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 May;78(5):415-8.
253. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):406-11.
254. Weiss A, Shalev E, Romano S Hysteroscopy may be justified after two miscarriages *Hum Reprod.* 2005 Sep;20(9):2628-31.
255. Romer T, Bojahr B, Muller J, Lober R. Early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortion by post-abortion hysteroscopy *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996 Oct;56(10):542-5.
256. Aranoff DM, Hao Y. et al. Misoprostol impairs female reproductive tract innate immunity against *Clostridium sordellii*. *J Immunol.* 2008 Aug 15;181(4):2263; author reply 2263-4.
257. Wiebe E, Guilbert E. et al. A fatal case of *Clostridium sordellii* septic shock syndrome associated with medical abortion. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):673.

258. *J Fam Plan Reprod Health Care*, 2005 Jul;31(3):189-92. Home self-administration of misoprostol for medical abortion up to 56 days' gestation. Hamoda H, Ashok PW; Flett GM, Templeton A.

259. *Obstet Gynecol*. 1999;94:431-4. Evacuation interval after vaginal misoprostol for preabortion cervical priming: a randomized trial. Singh K, Fong YF, Prasad NV, Dong F: