

HİSTEROSKOPI ÖNCESİ SERVİKAL DİLATASYON AMACIYLA MİSOPROSTOL KULLANIMI

Dr. Nilüfer Yiğit Çelik, Dr. Barış Mülayim

ÖZET

Histeroskopi son yıllarda jinekolojik pratikte en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Ancak histeroskopide karşılaşılan komplikasyonların yarısına yakını özellikle nullipar hastalarda servikal geçiş sırasında olmaktadır. Bu derlemede servikal geçiş sırasındaki komplikasyonları ve servikal dilatasyon ihtiyacını azaltmak amacıyla misoprostolün farklı kullanım yolları ve dozları tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Histeroskopi, misoprostol.

ABSTRACT

Hysteroscopy is one of the most widely used methods in gynecologic practice, recently. However, almost half of the complications of hysteroscopy occur during cervical entry especially in nulliparous women. In this presentation, we discussed the different dosage and the type of administration of misoprostol to reduce need for cervical dilatation and complications during cervical entry.

Key Words: Hysteroscopy, misoprostol.

GİRİŞ

Histeroskopi, günümüzde teknolojik gelişimin tıbbın hizmetine sunduğu sayısız tanı ve tedavi olanaklarından biridir. Histeroskopik cerrahide son on yıl içindeki gelişmelerle birlikte endometriyal polip, submuköz myom, uterin septum ve sineşi gibi intrauterin hastalıkların, değerlendirilmesinde en önemli tanı aracı olmuştur. Özellikle herhangi bir patoloji saptandığı anda tedavi imkanı sağlaması açısından da çok önemlidir. Ancak özellikle nullipar hastalarda operatif histeroskopi işlemlerinde rezekteskopun internal servikal ostian geçebilmesi için servikal dilatasyonun 8- 10 numaralı hegar bujiye kadar yapılması gerekmektedir. Operatif histeroskopi işlemlerinde görülen komplikasyonların yarısı servikal dilatasyon- geçiş sırasında olmaktadır. Dilatasyon yapılması sırasında servikal yırtık, kanama, yanlış pasaj, veya

uterin perforasyon gibi komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir. Histeroskopi öncesi dilatasyon sırasında en sık komplikasyon %0.76 oranında karşılaşılan perforasyondur. Bu komplikasyonlar nedeniyle serviksin yumuşatılıp dilatasyonunu sağlamak operasyon öncesi bakımda önem arz etmektedir (1). Son yıllarda öncelikle obstetrik pratikte kullanılmaya başlanan misoprostolün jinekolojide de transservikal girişimlerden önce kullanılması gündeme gelmiştir. Bu derlemede misoprostolün etkileri, kullanım yolları ve dozları irdelendi.

MİSOPROSTOLÜN FARMOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Misoprostol stabil, sentetik prostaglandin E1 analogudur. Searle tarafından 1973'te peptik ülser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Etkisi gas-

Geliş tarihi: 15/02/2010

Kabul tarihi: 12/03/2010

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı İSTANBUL

²Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

İletişim: Dr. Barış Mülayim

Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü ANTALYA

Tel: 0242 511 25 11

E-posta: brsmlym@yahoo.com

trik asit sekresyonunun inhibisyonu ve değişik yollardan mukoza- koruyucu etkisiyle olmaktadır⁽²⁻⁴⁾. Ancak son yıllarda misoprostolün aynı zamanda uterotonik ve servikal olgunlaşma üzerine de etkileri olduğu görüldüğünden hem jinekolojik hem obstetrik pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Misoprostol gebelerde servikal olgunlaşma amacıyla doğum indüksiyonunda, küretaj işlemlerinden önce serviksini hazırlanmasında, gebelik sonlandırma işlemlerinde, postpartum kanamanın engellenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (5-11). Misoprostolün servikal olgunlaşma olarak bilinen yumuşama ve dilatasyon etkisi gebelerde olduğu gibi gebe olmayan kadınlarda da gözlenmektedir (12). Misoprostolün servikal olgunlaşma diye bilinen etkisinden faydalanabilmek amacıyla gebe olmayan kadınlarda histeroskopi, biyopsi ve hatta rahim içi araç takılması öncesinde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (13-30). Ancak obstetrik literatürle kıyaslandığında misoprostolün gebe olmayan kadınlarda jinekolojik endikasyonlar açısından kullanımıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Misoprostol 1970'lerde peptik ülser tedavisi amacıyla piyasaya çıktığında kullanımı oral olarak önerilmişti. Ancak jinekoloji ve obstetrik kullanımlar açısından literatürde farklı yollardan ve dozlardan verildiği pek çok çalışma mevcuttur. Misoprostol oral, vajinal, rektal ve ya sublingual yollardan ve pek çok değişik dozlarda denenmiştir.

İlacın oral alımından sonra hızlıca ve hemen hepsi gastrointestinal sistemden absorbe edilir. Ancak hepatik ilk- geçiş etkisi (deesterifikasyon) sonucu aktif metaboliti olan misoprostol asit formuna dönüşür. Jinekolojik ve obstetrik açıdan kullanımlarında vajinal yoldan kullanımı sonrasında aktif metabolitlerin plazma konsantrasyonlarının oral yolla kıyaslandığında daha uzun süre tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (31,32). Bu konu ile ilgili ilk farmakokinetik çalışmayı yapan Zieman, oral alımdan hemen sonra pik plazma konsantrasyonunun 30 dakika içinde yükselmesini takiben 2 saat sonra hızla serum seviyesinin düştüğünü ve bundan sonrada düşük seviyede kaldığını, halbuki vajinal kullanım sonrası plazma konsantrasyonunun yavaş şekilde 70-80 dakikada yükselip daha sonra yine yavaş şekilde düştüğünü böylelikle 6 saat sonunda hala tespit edilebilir düzeylerde olduğunu göstermiştir (33).

Bu farmokokinetik çalışmalar her ne kadar vajinal yolun daha etkin olabileceğini düşündürse de klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Misoprostolle ilgili yapılan farmakokinetik çalışmalardan birinde vajinal misoprostolün biyoyararlılığının oralden 3 kat fazla olduğunu göstermişse de, Tang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 240 ve 360. dakikalardaki serum düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (31,33).

Prostaglandin Analoglarının Etki Mekanizması

İnsanlarda uterin serviks ana olarak fibroblast hücrelerinden ve glikozaminoglikanlar ve kollajenlerin ağırlıkta olduğu fibröz konnektif dokudan oluşmaktadır. Servikal olgunlaşma denilen olay kollajenlerin indirgendiği kompleks reaksiyonlardan oluşan aktif bir biyokimyasal süreçtir. Matriks mettaloproteinazlar (MMP) da servikal olgunlaşmada anahtar rol oynayan substratlardır. Servikal fibroblastlarda çoğunlukla MMP-1 bulunmaktadır. Klinik kullanımına rağmen prostaglandinler (PG) hangi mekanizma ile servikal olgunlaşma sağladığı kesin olarak bilinmemektedir (34). Bazı çalışmalarda PGE2'nin direk olarak MMP-1'i aktive ettiği gösterilse de, en son yapılan bir çalışmada ekzojen PGE2'nin MMP-1'i aktive etmediği gösterilmiştir. Bir diğer mekanizmanın da PG'lerin vazoaaktif etkisiyle MMP- 8'den zengin olan nötrofillerin servikse girişini sağlayarak gerçekleştiği düşünülmektedir (35).

Sentetik PGE1 analogu olan misoprostolün MMP-1 üzerindeki aktivitesi henüz çalışılmamıştır. El Raefey ve arkadaşları misoprostolün 600 µg'lık vajinal uygulamasından sonra alınan servikal biyopsi örneklerinde kollajen liflerin disolusyonunu göstermişlerdir (36).

HİSTEROSKOPİ ÖNCESİ MISOPROSTOLÜN FARKLI YOLLARDAN VE DOZLARDAN KULLANIMI

Histeroskopi Öncesi Vajinal Misoprostol Kullanımı

Vajinal misoprostolün histeroskopi öncesi kullanıldığı farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda

Tablo 1—Histeroskopi Öncesi Servikal Dilatasyon Amacıyla Misoprostol Kullanım Yolları ve Dozlarının Karşılaştırılması

| Yazar | Dergi/Yıl | Doz (µG) | Zaman | | Hasta Grubu | Sonuç |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------|--|--------------------|--------------------|
| | | | Aralığı (Saat) | | | |
| ORAL | | | | | | |
| Ngaive ark. ¹² | Hum Reprod/ 1997 | 400 | 12 | | premenapozal | Etkin |
| Thomas ve ark. ²⁵ | Am J Obstet Gynecol/2002 | 400 | 12- 24 | | pre/ postmenapozal | Etkin |
| Healey ve ark. ¹⁷ | J Obstet Gynecol Can/2007 | 400 | 12 | | premenapozal | Etkin değil |
| VAJİNAL | | | | | | |
| Preutthipan ve ark. ²⁷ | Obstet Gynecol/ 2000 | 200 | 9-10 | | premenapozal | Etkin |
| Üçkuyu ve ark. ¹⁴ | J Min İnvaz Gynecol/2008 | 400 | 6-12 | | premenapozal | Etkin |
| Singh ve ark. ²⁹ | Arch Gynecol Obstet/2008 | 400 | 4-6 | | premenapozal | Etkin değil |
| Fernandez ark. ²³ | Hum Reprod/2004 | 200-400-800 | 4 | | premenapozal | Etkin değil |
| Fung ve ark. | BJOG/2002 | 800 | >5 | | postmenapozal | Etkin değil |
| Oppegard ark. ¹⁶ | BJOG/ 2008 | 1000 | 12 | | pre/ postmenapozal | Premen etkin |
| SUBLİNGUAL | | | | | | |
| Bisharah ve ark. ²⁴ | J Am Assoc Gynecol Laparosc. | 100 | 12 | | premenapozal | Etkin değil |
| ORAL-VAJİNAL KARŞILAŞTIRMALI | | | | | | |
| Choksuchat ark. ²¹ | Hum Reprod/2006 | 400 (oral) 200 (vaj) | 12 | | premenapozal | Etkin değil |
| Batukan ve ark. ¹⁸ | Fertil Steril/2008 | 400 | 10-12 | | premenapozal | Vajinal daha etkin |

işlem öncesi verilme zamanı, dozu ve sonuçları farklılıklar göstermektedir.

Vajinal yoldan misoprostol operasyon öncesi en uzun 12 saat arayla kullanılmıştır. Bu şekilde premenapozal ve postmenapozal 105 kadın çalışma ve kontrol grubu olarak randomize edilmiş ve işlemden 12 saat önce çalışma grubundaki 51 hastaya misoprostol ve kontrol grubuna herhangi bir ajan verilmemiştir. Çalışmada servikal dilatasyon ihtiyacı olan hasta sayısı ve rezistans olmadan serviksten geçen hegar no (servikal genişlik) değerlendirilmiş ve sonuçta misoprostol kullanımının servikal rezistansı ve servikal dilatasyon ihtiyacını azalttığı bulunmuştur (22). Vajinal yoldan misoprostolün operasyon öncesi en erken kullanıldığı çalışma Cooper ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada operasyon öncesi 2-4 saat önce vajinal yoldan 1000 µg misoprostol veya plasebo verilerek etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak da servikal olgunlaşmada vajinal misoprostolün etkin olmadığı bulunmuştur. Vajinal yoldan 200 ve 400 µg misoprostolün operasyondan 4 saat önce kullanımının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada yine vajinal misoprostolün servikal olgunlaşmada etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (23). Benzer şekilde Singh ve ark. da işlemden

4- 6 saat önce 400 µg misoprostolün servikal dilatasyonu kolaylaştırmadığını bulmuşlardır (29). Oppegard ve ark misoprostolü hastaların kendilerinin vajinal olarak 1000 µg dozunda (operasyondan 12 saat önce) uyguladıkları plasebo kontrollü çalışmalarında postmenapozal hastalarda etkin değilse de premenapozal kadınlarda misoprostolün servikal dilatasyon ihtiyacını azalttığını belirtmişlerdir (16).

Histeroskopi Öncesi Oral Misoprostol Kullanımı

Misoprostol oral olarak operasyon öncesi en erken 3 en geç 24. saatlerde kullanılmıştır. Misoprostolün oral olarak histeroskopiden 3 saat önce verildiği çalışmada oral kullanımın pre- veya postmenapozal kadınlarda servikal olgunlaşmada etkin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma dışında oral misoprostol operasyon öncesi 12 veya 24 saat önce kullanılmıştır. Ngaie ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 400 µg misoprostol veya plasebo hastalara 12 saat önce verilmiş ve oral misoprostolün plaseboya göre farklı olmadığı bulunmuştur (12). Thomas ve ark. ise misoprostolün 12 veya 24 saat önce verilmesini yine plaseboyla karşılaştırmışlar ve dilatasyonun kolaylığını değerlendirmiş-

lerdir (25). Bu çalışmada oral misoprostolün pre- ve postmenapozal kadınlarda servikal dilatasyonu kolaylaştırmada etkin olduğunu göstermişlerdir. Batukan ve ark. premenapozal kadınlarda yaptıkları çalışmada randomize ettikleri kadınlardan 39'una 400 µg oral ve 38 tanesine vajinal misoprostolü operatif histeroskopi öncesi 10-12 saat önce vermişlerdir (18). Bu karşılaştırmalı çalışmada servikal genişlik, servikal dilatasyon ihtiyacı ve dilatasyon süresine göre değerlendirildiğinde vajinal misoprostolün daha etkin olduğu bulunmuştur. Ancak Choksuchat ve ark.'nın yaptıkları benzer bir karşılaştırmalı çalışmada işlemden 12 saat önce oral (400 µg) ve vajinal (200 µg) yoldan misoprostol kullanımının etkinliklerinin benzer olduğunu bulmuşlardır.

Sublingual Kullanımı

Misoprostolün histeroskopi öncesi sublingual kullanımı ile ilgili yayınlanmış tek yayın Bisharah ve ark.'nın çalışmasıdır (24). Çalışmada 40 hasta löprolid asetat enjeksiyonundan dört hafta sonra randomize edilerek sublingual 100 µg misoprostol veya plasebo verilmiş ardından 12 saat sonra operatif histeroskopi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda servikal genişlik ve servikal dilatasyon süreleri açısından misoprostolün plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir. Kendi kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada sublingual misoprostol ve plasebo işlem öncesi 200 µg dozunda ve 2 saat önce hastalara verildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada servikal dilatasyon ihtiyacı ve komplikasyonlar misoprostol verilen grupta azalış olarak bulundu (yayınlanmamış data).

SONUÇ

Misoprostolün vajinal ve ya oral kullanarak yapılan bazı çalışmalarda servikal dilatasyonu anlamlı ölçüde arttırırken servikal rezistansı ve servikal dilatasyon ihtiyacını histeroskopi öncesi azalttığını bulmuşlardır. Bir grup otörde misoprostol kullanımının her iki yoldan da plasebodan farklı olmadığını bulmuşlardır. Çalışmalarda misoprostolün verilmesi ile operasyon süreleri arasında da farklılıklar mevcuttur. Misoprostolün farmakokinetiği düşünüldüğünde sublingual, oral veya vajinal kullanımlardaki misoprostolün veriliş zamanı ile operasyon arasındaki zaman farkının her biri için farklı ayarlanması gerekli-

dir. Farklı yollardan denendiğinde zaman aralıklarının veriliş yolu ile uygunsuz olması söz konusu olabilir. Bu nedenle misoprostolün veriliş yolu, dozu ve zaman aralığı açısından optimal protokollerin bulunması için daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimboş JB, Trimboş-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol.* 2000 ;96(2):266-70
2. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception.* 2006 Jul;74(1):26-30.
3. Robert A, Nezamis JE, Phillips JP. Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *Am J Dig Dis.* 1967 Oct;12(10):1073-6
4. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgrad Med J.* 1988;64 Suppl 1:60-77.
5. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):38-47
6. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol.* 2000 Sep;43(3):475-88.
7. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlyson K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. *Obstet Gynecol.* 1998 Nov;92(5):810-3.
8. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Oct;17(5):765-75
9. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1493-6
10. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Oct;67(1):9-13.
11. El-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, Abdalla M, Geary M, Walder J, Rodeck C. The misoprostol third stage of labour study: a randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management. *BJOG.* 2000 Sep;107(9):1104-10.
12. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod.* 1997 Nov;12(11):2373-5
13. Waddell G, Desindes S, Takser L, Beauchemin MC, Bessette P. Cervical Ripening Using Vaginal Misoprostol before Hysteroscopy: A Double-blind Randomized Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Nov-Dec;15(6):739-44.
14. Uckuyu A, Ozcimen EE, Sevinc FC, Zeyneloglu HB. Efficacy of vaginal misoprostol before hysteroscopy for cervical priming in patients who have undergone cesa-

- rean section and no vaginal deliveries. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Jul-Aug;15(4):472-5.
15. Valente EP, de Amorim MM, Costa AA, de Miranda DV. Vaginal misoprostol prior to diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Jul-Aug;15(4):452-8.
 16. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG.* 2008 Apr;115(5):663, e1-9.
 17. Healey S, Butler B, Kum FN, Dunne J, Hutchens D, Crane JM. A randomized trial of oral misoprostol in premenopausal women before hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Aug;29(8):648-52
 18. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril.* 2008 Apr;89(4):966-73.
 19. Preuthippan S, Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2006 Oct;86(4):990-4.
 20. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 May;28(5):373-9.
 21. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wotipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod.* 2006 Aug;21(8):2167-70.
 22. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Nov;91(2):141-5
 23. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, DeTayrac R, Frydman R, Porcher R. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial with three dose regimens. *Hum Reprod.* 2004 Jul;19(7):1618-21
 24. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003 Aug;10(3):390-1.
 25. Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):876-9.
 26. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1486-8.
 27. Preuthippan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):890-4.
 28. Preuthippan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep;94(3):427-30.
 29. Singh N, Ghosh B, Naha M, Mittal S. Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy- efficacy, safety and patient satisfaction: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2008 May 1.
 30. Perrone JF, Caldito G, Mailhes JB, Tucker AN, Ford WR, London SN. Oral misoprostol before office endometrial biopsy. *Obstet Gynecol.* 2002 Mar;99(3):439-44
 31. Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2007 Oct;22(10):2647-52
 32. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002 Feb;17(2):332-6.
 33. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):866-70.
 34. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997 Jul;90(1):88-92.
 35. Kelly RW. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2002 Oct-Nov;57(1-2):217-24
 36. Rath W, Osmers R, Stuhlsatz HW, Adelman-Grill BC. Biochemical principles of cervix ripening and dilatation. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994 Oct-Dec;198(5-6):186-95.
 37. el-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet.* 1994 May 14;343(8907):1207-9