

T. C.

BAKIRKÖY KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

**TERMİNE GEBELİKLERDE DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU AMACIYLA  
KONTROLLÜ SALINIMLI DİNOPROSTON İLE EĞİTİMLİ ZAMANLI OKSİTOSEN  
KULLANIMININ DİNOPROSTON İLE BİRLİKTE ALTI SAAT SONRA BAŞLANAN  
OKSİTOSEN KULLANILMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI : PROSPEKTİF  
RANDOMİZED KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

KLİNİK YERİ : Op. Dr. H.Cemal ARK

Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK

(Uzmanlık Tezi)

STANBUL – 2008

## **TEŞEKKÜRLER**

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, deneyimlerini ve manevi desteğini hiç eksik etmeyen, değerli hocam Op. Dr.H. Cemal Ark' a,*

*aynı duygularla diğer klinik şeflerim Op. Dr. Ali İsmet Tekirdağ, Op. Dr. Yavuz Ceylan ve Doç. Dr. Ahmet Güllük' a,*

*eğitimime katkısı olan bütün klinik şef yardımcısı ve uzmanlarıma,*

*tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Op. Dr. Gökhan Yıldırım ve Op. Dr. Halil Aslan' a,*

*beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma,*

*hastanemizde çalışan bütün ebe, hemşire ve diğer sağlık personelleri ne,*

*yaşamımın her aşamasında desteklerini hiç eksik etmeyen aileme ve Özgü'ye*

*Sonsuz teşekkürler...*

## Ç NDEK LER

<b>G R .....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL B LG LER.....</b>	<b>3</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>35</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>TARTI MA.....</b>	<b>47</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>50</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>51</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>53</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>

## G R

Do um indüksiyonu, do um eylemi kendili inden ba lamadan önce, il erleyici servikal dilatasyon ve takiben do umu sa lamak amacıyla düzenli uterus kasılmalarının mekanik veya farmakolojik metotlar ile ba latılmasıdır. Ulusal Sa lık statistikleri Merkezi 2002 verileri, 2001 yılında tüm gestasyonel haftalarda do um indüksiyonu kullanım oranını % 20,5 oldu unu belirlemi tir. Bu oran 1989 yılında ise % 9 olarak belirlenmi tir [1]. Do um indüksiyonu kullanım oranındaki bu iki katlık artı nın sebebi net de ildir ancak kısmen miad a rımı gebeliklerde artan kullanım ve maternal i stek gibi di er nedenlerde elektif do um indüksiyonu yönüne e ilimin artması olabilir.

Do um indüksiyonunda en sık kullanılan medikal metotlar prostoglandinler ve de i ik dozlarda intravenöz yoldan kullanılan oksitosin infüzyonudur. Do um indüksiyonunda kullanılan ajanlar içerisinde en sık kullanılan oksitosinin servikal olgunla ma üzerine etkisi çok az veya hiç yoktur. Buna kar ın Bishop skoru uygun olmayan hastalarda, öncelikle serviksi olgunla tırmak gerekmektedir. Prostoglandinler, uterus kasıcı ve serviks olgunla tırıcı etkisinden dolayı dü ük dozlarda do um indüksiyonunda kullanılmaktadır [2]. Ülkemizde bu amaçla misoprostol ve dinoprosto n kullanılmaktadır. Misoprostol'un term ve terme yakın gebeliklerde kullanımı FDA tarafından onaylanmamı tır. Oysa, 1992 yılında FDA, indüksiyon endikasyonu olan durumlarda term ve terme yakın kadınlarda servikal olgunla ma için Prostaglandin E<sub>2</sub> jel (Prepidil-Pharmacia and Upjohn, Kalamazo,Mich) kullanımını onaylamı tır. Jel 2,5 mL'lik ambalajlarda 0,5 mg dinoprostone içermek üzere piyasaya sunulmu tur.

Bu ilk prostaglandin preparatlarından sonra, jel ve tablet formülasyonlarının potansiyel problemlerini a mak için (hiperstimülasyon durumunda ortamdan uzakla tırma zorlu u, uygulama zorlu u vs) spontan do umda bulunan a amalı geçi i taklit etmek ve do um eylemini uyarabilmek amacıyla, kontrollü salımlı Prostaglandin E<sub>2</sub> ovül konusunda ara tırmalar ba lamı tır. 10 mg dinoprostone'un vaginal ovül olarak (Cervidil;Forest

Laboratories, New York, NY. Propess ovül) servikal ol gunla ma amaciyla kullanımı 1995 yılında onaylanmı tır [3].

Bu çalı madaki amcımız, Bishop skoru < 4 olan ve 37'inci gebelik haftasını dolduran gebelerde, do um indüksiyonu gerekti inde intravajinal dinoprostion uygulamasının aktif faz ba latmadaki etkinli ini, do um yöntemini , maternal ve perinatal sonuçları de erlendirmektir.

## GENEL B LG LER

### DO UM EYLEM N N F ZYOLOJ S VE ENDOKR NOLOJ S

Do um eyleminin ba lamasında hücresele, moleküler ve hormonal olaylar rol almakta olup, bu faktörlerin kombinasyonu, myometrial kontraktileteyi düzenlemekte, do um öncesi düzensiz ve do umda etkili kontraksiyonların oluşmasını sağlamaktadırlar.

**a-Hücresele regülasyon:** Bu düzeyde anahtar olay, myometrial hücreler arasında, gebelik olmayan uterusda az sayıda bulunan gap-junction (GJ) adı verilen bağlantılardaki artıdır. Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan GJ bağlantılarının, gebelik ilerledikçe sayısı ve boyutlarında artı olur. Term ve preterm eylem esnasında GJ'ların myometriyumda bol miktarda olduğu saptanmıştır [4]. Gap junction, her iki hücre arasında silindirik eklemlerde bir kanaldan ibarettir. Bu kanal, konneksin adı verilen 6 özel proteinden oluşur. Madde ve elektrolitler hücre dışına akmadan bu yolla diğer hücreye geçebilmektedir. Bu yapıların bulunması, iki hücre arasındaki membran direncinin azalmasını ve iki hücre arasındaki bağlantının rahat yapılabilmesini sağlar. Myometriyumda "konneksin 43" adı verilen proteinin, GJ'nin esas yapısını oluşturduğunu bulunmuştur [4].

GJ, uterusun tek bir motor ünite eklemlerde davranarak fetus ve plasentanın do um kanalından atılmasını sağlar. Terme yakın, Braxton Hicks kontraksiyonlarının başlamasında etkin olduğu ve bu kontraksiyonların GJ oluşumu tamamlanan alanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. *in vitro* çalışmalarda, uterus örneklerinde östrojen/progesteron oranındaki artışla ve ortama prostoglandinlerin eklenmesi ile GJ oluşumunun artışı ve prostoglandin sentez inhibitörlerinin dokuya eklenmesi ile GJ oluşumunun durduğunu gösterilmiştir [5]. GJ'nin oluşması, permeabilitesinin değişmesi, GJ'ların yıkılması gibi kontrol mekanizmaları ile myometriyumun gebelik boyunca relaks kalması veya eylemde kasılması sağlanmaktadır. Gap-junction, myometrial hücreler arasındaki koordinasyonu sağlamaktadır. Ancak, uterusda özgün pace-maker görevi yapacak hücreler gösterilememiştir. Düz kas, çizgili kasta olduğu gibi aktin ve myozin proteinlerinden yapılmıştır. Myozin, kas kasılmasının ana protein yapısıdır; baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşur. Globüler baş kısmında aktin

ba layan kısım, ATP'nin hidrolize edildi i kısım ve hafif zincirler bulunur. Düz kasta myosin ve aktin flamanları çizgili kasta oldu u gibi fibriller halinde organize olmayıp, geli igüzel demetler halinde bulunur. Ayrıca düz kasta aktin ve myosin flamanlarından ba ka üçüncü bir intermediate flaman grubu vardır. Bu flamanlar aktif kasılmada rol almayıp, aktin ve myosin flamanlarının organize bir mekanik ünite olarak çalı masını sa larlar.

Düz kas hücrelerinin bu kesintisiz ve homojen da ılımı sayesinde aktin proteini, myosin ile kalın flamanların tüm uzunlu u boyunca ili kidedir. Böylece uterus oldukça fleksibl bir yapı kazanmakta, çizgili kastan 10 kat daha fazla kısalabilmekte ve fetüsün her türlü pozisyonunda yeterli kontraktileti sa layabilmektedir. Son yıllarda gebelik sırasında yeni myosin enzimlerinin sentezlendi i ve gebe olan ve olmayan uterustaki myozin flamanlarının enzimatik olarak farklı oldu u saptanmı tır [5].

**b-Moleküler regülasyon:** Düz ve çizgili kasta hücre içi kalsiyumu ( $Ca^{+2}$ ) kontraktileti düzenler. Düz kasta kalsiyum konsantrasyonu; hücre membranı, sarkoplazmik retikülüm ve mitokondrilerce düzenlenir. Kalsiyumun ( $Ca^{+2}$ ) hücre içine L- tipi (yava kalsiyum kanalları) ve T-tipi kalsiyum kanallarından girer ve ayrıca hücre içinde sarkoplazmik retikülümünden salındı ı dü ünülmektedir. Plazma membranında bulunan aktif transport pompaları ile  $Ca^{+2}$  hücre içine girer ve potasyum dı arı pompalanır. Hücre içinde  $Ca^{+2}$ 'un artması ile kalsiyum-kalmodülün kompleksi olu ur ve bu kompleks Myozin Hafif Zincir Kinaz enzimine ba lanarak enzimi aktive eder. Myozinin hafif zincirleri bu enzim ile fosforile edilir, myozin zincirinin ba ında de i iklikler olur ve myozin aktin ile aktomyozin kompleksini olu turur. Aktin, myozinin ATPaz aktivitesini açı a çıkararak kasta kontraksiyon meydana getirir.

Düz kasta relaksasyon ise, Myozin Hafif Zincir Fosfataz (MHZF) enziminin yardımı ile myozin molekülünden fosfat grubunun çıkarılması sonucu gerçekle ir. Aktin, defosforile olmu myozini tanımayaca ından aktin-myozin ba ı kopar, kas gev er.

**Moleküler regülasyon da önemli noktalar özetle unlardır:**

- a. Myozin hafif zincir kinaz enzimi anahtar enzimdir.
- b. Myozin hafif zincirinin enzimatik fosforilasyonu gereklidir.
- c. Myozin hafif zincir kinazın aktivasyonu için kalsiyumun; kalmodulin-kalsiyum kompleksi ekinde kinaza ba lanması gerekmektedir.
- d. Hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyi, sarkoplazmik retikülüm ve hücre membranınca düzenlenir.
- e. Ca iyonunun birikimi cAMP'nin regülasyonuna ba lıdır. Myometrial cAMP

düzeyleri ise, adenilat siklaz ve fosfodiesteraz enzim aktivitelerine bağlıdır. cAMP'e bağlı fosforilasyon ile myozin hafif zincir kinaz enzimi (MHZK) inhibe edilir.

Bazı hormon ve ilaçlar, myometriumdaki moleküler yapıya etki ile kasta kasılma ve gevşemeye neden olmaktadır. Örneğin; Prostoglandin F<sub>2</sub>, oksitosin, hücre içi Ca<sup>2+</sup> ve myosin hafif zincir kinazın (MHZK) fosforilasyonunu artırarak uterusun kontraktilesini arttırmalarıdır.

Oksitosin, hücre zarında "Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP'az enzimi" ni inhibe ederek hücre içi Ca<sup>2+</sup>u arttırmaktadır. Relaksin ise hücre içi cAMP'i aktive ederek hafif zincir kinazı inhibe eder ve intrasellüler Ca<sup>2+</sup>u azaltır. -adrenerjik ilaçlar, hücrede cAMP'i artırarak MHZK aktivitesini azaltır, intrasellüler Ca<sup>2+</sup> u azaltır, aktin myozin ili kisi azalır ve myometrium gevşer.

**c-Hormonal regülasyon:** Gebeliğin erken dönemlerinde saptanan uzun süreli, düşük amplitüdü kontraksiyonlar, aktif eylem başlangıcında kısa süreli ve yüksek amplitüdü kontraksiyonlara dönüşür. Doğumun başlamasındaki anahtar olayın, bu kontraksiyon tipindeki farklılaşma yatağına inanılmaktadır. Eylemde kontraksiyonların başlaması ve sürdürülmesindeki hormonal faktörler şunlardır:

### 1 ) Progesteron çekilmesi:

Değişik türlerde yapılan hayvan çalışmalarında, termde ve doğum eylemi esnasında anne kanında progesterone düzeyinde azalma saptandı. İnsanda gösterilememiştir. İnsanda terme yakın dönemde östrojen ile beraber progesteron düzeyi de artmaktadır [6]. Bu nedenle kanda östrojen/progesteron oranı değişmektedir. Lokal progesteron (P) reseptörleri ise, termde azalmaktadır. Termde progesteron çekilmesinin sistemik değil, lokal olarak olduğunu destekleyen bulgular vardır.

İnsan amnion ve koryonunda, 17- $\beta$ -20-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi vardır. Bu enzim, C18 ve C20 steroidleri okside ve redükte edebilir. Terme yakın dönemde redüktif özelliği artan enzimin daha aktif östradiol (E2) ve inaktif 20-dihidroksiprogesteron (20-DHP) üretmesine bağlı olarak koryon ve amniyon'da östrojen/progesterone oranı artmaktadır. Burada oluşan "lokal progesteron çekilmesi" doğum, koryon ve amniyonda prostaglandin sentezini başlatarak uterusu kontraksiyonlara neden olmaktadır [7].

İnsanda, eylemin başlaması ve sürdürülmesi sadece progesteron çekilmesi

ile açıklanamamaktadır. Progesteron daha çok, gebeliğin devamının sağlanması ve eylemdekine benzer irregüler kontraksiyonların başlamasında rol oynar.

## **2) Östriol & Östradiol:**

Gebelikte giderek artan östrojen düzeylerinin kaynağı primer olarak fetüsdür. Fetal sürrenalenden ve maternal kandan alınan DHEA-S, plasentada DHEA'ya dönüşür ve DHEA, plasentada önce androstenedion ile testosterona ve daha sonra östron (E1) ve östradiol (E2) çevrilir. Plasentada 16- hidroksilaz enzimi olmadığından, östron ve östradiol'den östriol (E3) yapılamaz. Fetal karaciğerde DHEA-S, hidroksi DHEA-S'a çevrilir ve plental sülfatazlarca plasentada östriol sentezlenir [8].

Gebelik boyunca diüurnal ritmi gösteren irregüler kontraksiyonlar gece 23-01 saatleri arasında pik yapmakta ve bu saatlerde bazı maternal hormonların da (DHEA-S, kortizol, östradiol, oksitosin, ACTH, progesteron ve melatonin) pik yaptığı bilinmektedir. Fetüsün ölü olduğu gebeliklerde plazma östradiolü düşmekte ve kontraksiyonların diüurnal ritmi bozulmaktadır [9]. Östrojenler, eylemin başlamasında doğrudan etkili olmamakla beraber, progesteron sentezinin başlaması, GJ proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlılaşması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynamaktadır.

## **3) Oksitoksin reseptörleri:**

Oksitosin, östrojenlerin etkisi ile desidua ve koryonda sentez edilir. Oksitosin reseptörlerinin konsantrasyonu, östradiol-17 ve progesteron düzeylerine bağlıdır. Östradiol reseptör konsantrasyonunu artırırken, progesteron azaltmaktadır. Gebelikte oksitosin reseptörleri, 12-13. gebelik haftalarından itibaren artmakta, term ve preterm eylemde normalin 50-100 katına çıkmaktadır [5,9].

Oksitosin reseptörleri, myometriyumdan başlıca meme, beyin, pankreas, karaciğer ve yağ hücrelerinde de bulunur. İnsan oksitosin reseptörü 388 aminoasitli bir polipeptit olup, dağınık korpüs ve fundusta yer alır; alt uterin segment, istmus ve servikste daha az oranda bulunmaktadır [5]. Oksitosin reseptörü, PGE2 ve PGF2 salınımında aracıdır.

## **4) Kortizol:**

Maternal kanda 34-36. haftalarda artar, fakat insanlarda, hayvanlarda

gösterildi i gibi do umun ba lamasında rolü oldu u saptanmamı tır. Ancak fetal kortizol, plasentadan "kortikotropin salgılatıcı hormon" (CRH) salgısını arttırmaktadır. Bu hormon, hipofizer CRH'dan farklı olarak glukokortikoidlerle uyarılır ve plasental kaynaklı PGE2 ve PGF2 salınımına neden olur [10,11].

##### **5) Prostaglandinler:**

### **SERVİKSİN MORFOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ**

Serviksin, vaginal ve supravaginal olmak üzere iki kısmı vardır. Arka yüzündeki supra vaginal kısım periton ile kaplıdır. Yanda, kardinal ligamentlerle ili kilidir. Önde ise üstündeki mesaneden gev ek bir ba dokusu aracılı ı ile ayrılmı tır [12].

Gebe olmayan serviks ba lıca kollajen içeren yo un fibröz ba dokusundan olu mu tur. Ço unlu u kollajen, elastin ve proteoglikandan olu an ekstraselüler matriks ile düz kas, fibroblast, epitel ve kan damarlarından olu an hücresel kısımdan meydana gelir. Elastin serviks dokusunun %1'ini olu turur [13,14], fakat az miktarda bulunmasına ra men, do umda serviksin hızla dilate olmasını ve do umdan sonra da eski ekline hızla dönmesini sa lar. Serviks myometriuma 2 veya 3 mm'lik bir fibromuskuler geçi bölgesiyle ba lanır. Üst dı kısmında ise myometriumun kas fibrilleri devam etmektedir. Kas fibrilleri normal servi kal yapının %10-15'ini olu turmaktadır.

Di er genital yapılardan farklı olarak serviks sabit bir morfolojiye sahip de ildir. Gebelik ve özellikle do um esnasında oldukça dramatik de i iklikler gösterir. Konsepsiyondan sonra serviksin kanlanması ve su retansiyonu artar, çe itli proteoglikan ve kollajen konsantrasyonlarındaki azalmaya ba lı olarak yumu ar, kollajen lifler i er ve gev er. Endoservikal hücrelerde mitoz görülür. Squamokolumnar bile ke , eversiyon nedeni ile görülür hale gelir. Endoservikal mukozal proliferasyon ve mukus üretimi artar. Bu farklılı malar erken anatomik de i iklikler olarak fark edilebilir. Pozisyonu; erken gebelikte anteversiyondan, geç gebelikte vertikal hale gelir [15,16].

Do umdan önceki son 4 haftada, do umu hazırlayan uterin aktivite ve do umu ba latan de i iklikler artar. Do um yapmamı bir kadında servikal kanal ve serviksin bütünlü ü do um öncesi döneme kadar genellikle önceki yapısını korur. Do um eyleminde ise serviksin

morfolojisinde önemli de i iklikler ba lar. Serviksi n efasmanı ve dilatasyonunun ilk kanıtı servikal kanalın kısalmasıdır ki bu, daha çok serviksin üst kısımlarının kaybı sonucudur. Bu i lem yukarıdan a a ıya do ru olur. En alt bölüm en geç etkilenir. Nulliplarlarda do umun ba langıcında serviks yakla ık %50 efasedir ve 2-3 santim (cm) dilatedir. Ancak çok dirençlidir ve hasarlanma olmadan elle dilate edilemez. Do umun ilerlemesi ile efasman ve dilatasyon normal bir ekilde senkronize olarak gider. 5-6 cm dilatasyona ula ıldı nda serviks genellikle çok incedir ve klinik olarak “tamamen efase olmu ” olarak tanımlanır. Ancak daha ileri de i ikliklere ihtiyaç vardır. Çünkü bu zamanda forse dilatasyon de i mez bir ekilde laserasyonla sonuçlanır. E er hasta kendi haline bırakılırsa hasar olmaksızın tam bir dilata syon olu ur. Multipar kadınlarda, dilatasyon ve efasman olu ması daha farklıdır. Multiparlarda, do um öncesi dönemde servikal kanal hafif bir ekilde kısılır. Serviks efase olmadan önce 2 -3 cm dilatedir. Gerçek do um ba ladı nda efasmanın ilerleyi i, dila tasyon 4-5 cm oluncaya kadar yava tır. Daha sonra dilatasyon ve efasman senkronize olarak ilerler [14,17].

### **SERV KAL OLGUNLA MANIN MEKAN ZMASI**

Servikal olgunla ma, birbirini izleyen zamanlanmı biyokimyasal olayları içeren kompleks bir süreçtir. Bu sürecin uygunsuz i lemesi erken do uma ya da tam tersi do umun gecikmesine sebep olabilmektedir. Bu bilgiler ı ı nda serviksin do um eyleminde çok önemli bir rolü oldu unu açıkça söyleyebiliyor olmamıza ra men, servikal olgunla ma süreci hakkındaki bilgilerimiz hala yeterli de ildir. Bunun belki de en önemli sebebi i nşanlarda servikal doku çalı malarının birçok nedenden dolayı güç yapılıyor olmasıdır. Bu nedenle, bu konuda hayvan modelleri üzerinde çalı malar yapılmı tır. Bu ara tırmalarda ha yvan modelleri ile insan gebeli i arasında gebelik endokrinolojisi ve do um eylemi ile ilgili benzerlikler kurulmu olmasına ra men, servikal de i ikliklerdeki benzerlik çok açık de ildir. Ancak bu konuda son zamanlarda insanlardaki sezaryen histerektomi çalı maları ile yeni bilgiler elde edilebilmi tir [18,19].

Gebe olmayan bir kadının serviksi %80 su içerir. Su dı nda en fazla bulunan bile ik ise kollajendir. Kollajen, su dı ndaki maddenin %85’ini olu turmaktadır [20,21]. nterstisyel kollajen lifleri sıkıdır ve kolayca gerilmez. Kollajenin gerilme direncini, liflerin belirli bir kritik uzunlu u geçmemesini kollajen lifler ve di er matriks proteinleri arasında bulunan güçlü kimyasal ba lar sa lamaktadır. Servikal olgunla ma esnasında inaktif zimojenlerin ve di er proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile kollajenaz sentezlenmeye ba lar. Kollajenaz ve

serviksteki di er spesifik proteazlar sayesinde önce kollajenin temel yapısı bozulur. Daha sonra yıkılan bu kollajen parçaları katepsinler gibi spesifik olmayan di er bazı enzimlerle daha fazla bölünür. Bu sayede gebelikte serviksin kollajen içeri inde önemli bir azalma meydana gelir. Ayrıca asetik asit ve pektin, gebe olmayanlarda %18 iken, termde %79, doğumdan hemen sonra ise % 89'dur. Bu durum, kollajeni parçalayan ekstraselüler enzimler olan kollajenaz ve lökosit elastazın artmasıyla ilgilidir [12,16,22]. Doğumda serviksin dilatasyon süresi, servikal kollajen konsantrasyonu ile ters ve kollajenin parçalanma hızı ile doğru orantılıdır [23].

Klinik ve deneysel çalışmalar servikal olgunlaşma mada glikozaminoglikanların önemini desteklemektedir [22,23]. Dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronik asit'in serviksteki konsantrasyonları kadınlarda gebeliklerinin önemli bir kısmında de i meden kalır. Ancak termde yakın dönemde, dermatan sülfat azalırken, hyalüronik asit konsantrasyonu gebe olmayan döneme göre % 6'dan % 33'e yükselir. Hyalüronik asitte artışı ve onunla ili kili olan yüksek sıvı içeri i yapısal elementlerin daha fazla ayrılmasını sağlar. Gebeli in sonunda, servikal dermatan sülfat içeri inin orantılı azalması ile kollajen yıkılır ve servikal matriksin yapısı bozulur. Ayrıca gebeli in son dönemlerinde serviks , nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve interlökin 1 ve interlökin 8 gibi inflamatuvar sitokinler salabilen hücreler tarafından invaze edilir. Bu sitokinler metalloproteinaz üretimini uyarır ve metalloproteinazlar da kollajen demetlerinin ayrılmasına, kollajen yıkımına ve kollajen miktarının azalmasına katkıda bulunur. Serviks, hyalüronik asit ve sıvı içeri inin artmasına ba lı olarak i er ve yumuşar. Daha sonra olgunlaşma serviksin yumuşak, frajil yapısı geli ir. Kollajenin azalması ve dermatan sülfat ile kondroitin sülfat oranında azalma serviksin esnekli ini ve geni leme kabiliyetini hızlandırır [19,24].

Prostaglandinlerin servikal olgunlaşma üzerindeki etkisi, prostaglandin E<sub>2</sub>'nin intraaortik infüzyonu ve PG F<sub>2</sub> ve PG E<sub>2</sub>'nin intraservikal uygulanması ile gösterilmiştir. PG E<sub>2</sub>'nin intraservikal uygulanmasının servikal yumuşama ve ultrastrüktürel de i ikliklere yol açtığı gösterilmiştir [25,26,27]. Serviks düz kasının kontraktilesi, prostaglandinlerden etkilenmektedir. Servikal dokunun prostaglandinleri sentez etti i kesin olarak gösterilmiştir [25]. Servikal olgunlaşmayı sa lamak için kullanılan farmakolojik, mekanik ve kimyasal stimülüsler prostaglandinlerin amniyotik sıvı konsantrasyonlarında artı ma neden olmaktadır. Servikal olgunlaşmayı sa lamak için kullanılan çe itli tekniklerin etkilerini, prostaglandinler üzerinden gerçekle tirdi i gösterilmiştir.

Relaksin ve progesteronun invitro olarak miyometrium ve serviks kasılmasını azalttı ı gösterilmi tir. Bu yüzden relaksin erken bir gebeli i desteklemede progesteronla paralel bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Saf relaksinin kadınlara lokal uy gulamasının servikal dilatasyonu artırıcı etki yaptı ı gösterilmi tir [25,26].

Servikal olgunla ma olurken e zamanlı olarak miyometriumda da do umun ba langıcının hücresel kanıtları vardır. Örne in östrojen ve oksitosin reseptörlerinin sentezi, gap junctionların olu umu, hücresel artı ı gibi olaylar olu maktadır ve bunlar zamanı geldi inde düzenli a rıların olu masını sa layacaktır [25].

### **SERVİKAL OLGUNLA TIRMA VE DO UM İNDÜKSİYONUNUN ENDİKASYONLARI**

Do umun ba langıcından önce olu an servikste klinik de i im servikal olgunla ma olarak kabul edilir. Bu i lem fiziksel olarak ara tırılabilen yumu ama, kılma ve dilatasyonu içerir. Do umun ba langıcı ile ilgili olarak olgunla ma i leminin ne zaman ba ladı ı bilinmez. 12 saat gibi kısa, 6-8 hafta kadar uzun olabilir. Servikal olgunla manın endike oldu u durumlar unlardır:

1. Abortuslar: Missed abortus, elektif abortus ve medikal abortuslar
2. Trofoblastik hastalıklar
3. Konjenital anomaliler
4. ntrauterin fetüs ölümü
5. Yüksek riskli gebelikler: Preeklampsi, eklampsi, intrauterin geli me gerili i, postterm gebelikler, RH uyu mazlı ı, diabetes mellitus, hipertansiyon
6. Te his amacıyla yapılacak intrauterin müdahalelerde: Probe küretaj, histeroskopi, vb. giri imler.

Vajinal do um veya müdahale öncesi serviks olgunla mı olmalıdır. Aksi halde uterus kontraksiyonlarına yanıt vermeyecektir. Böylece do um indüksiyonunun ba arısı servikal olgunla ma derecesine ba lıdır. Do um indüksiyonu için oksitosin infüzyonu, amniyotomi ile birle tirilirse bile e er serviks uygun de ilse ba arısızlı a u rayabilir. Ba arısız indüksiyonlarda sezaryen insidansının %50 kadar yüksek oldu u rapor edilmektedir [28,29]. Calder ve arkadaş ları serviksi olgunla tırılan hastalara göre, hazırlanmamı serviksi olan hastalara oksitosin infüzyonu ile birlikte amniyotomi uyguladıklarında bu tür hastalarda do um süresi, maternal ate , sezaryen, fetal asfiksinin

fazla oldu unu göstermektedir [30]. Doğumun oksitosinle indüksiyonu, spontan doğumlara göre daha fazla variable ve geç deselerasyon gösterme riski taşır. [29,30]

Ne hastanın ne de doktorun rahatı için elektif indüksiyon kavramı ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından önerilmez. Bu uygulama özellikle nulliparlarda sezaryen doğum oranının artması ile ilişkilidir [28,29,20,31]. Gebeliğin sonlandırılması anne ve fetus lehine olacaksa indüksiyon endikasyonu vardır. İndüksiyon için geçerli endikasyonlar spektrumuna, koryoamniyonit veya ağır preeklampsi ile birlikte membran rüptürü gibi acil durumlar dahildir. Elektif bir indüksiyonu gerektirebilecek pek çok rölatif endikasyonlar da vardır. Hızlı doğum eylemi hikayesi olan ve/veya doğum birimine ciddi uzaklıkta oturan term kadınlar bu durumlara örnek olabilirler. Bu gibi durumlar çoğunlukla (dağılım bölgesi) veya mevsimsel (kırsal köyler) köylerle daha da kötüleşebilirler. Her ne kadar daha az aciliyet teşkil etseler de bu gibi durumlar termde indüksiyon için geçerli endikasyonlardır. Diğer bir genel kanı da spontan doğum ile karşılaştırıldığında indüksiyonun artmış komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Komplikasyonlara koryoamniyonit ve artmış sezaryen doğum dahildir. İkinci basitçe uterusun doğum eylemine zayıf olarak hazırlanmasına bağlı olabilir; örnekler arasında "olgunlaşmamış serviks" veya etkili senkronize kontraksiyonlar gerçekleştirilemeyen miyometriyum ağrıları ilk gelenlerdir. Doğum eylemi ile ilişkili sezaryen doğumlardaki artışın, özellikle "olgunlaşmamış serviks" durumunda olduğu gibi indüksiyon girişimi süresine dair doktorların kişisel tercihlerinden etkilenmesi muhtemeldir.

### **Doğum Eyleminin İndüksiyonunun Kontrendikasyonları**

Birçok obstetrisyen tarafından aşağıdaki durumlar doğum eyleminin indüksiyonu için kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir [12]:

1. Klasik uterin insizyon olması,
2. Aktif genital herpes enfeksiyonu,
3. Plasenta previa veya vaza previa varlığı,
4. Kordon prolapsusu,
5. Transversus situs

Özel Durumlar: Bazı durumlarda doğum indüksiyonu daha dikkatli kullanılmalıdır.

1. Çoklu gebelik,
2. Maternal kardiyak hastalıklardan bazıları,

3. Grand multiparite,
4. Makat prezantasyonu,
5. Acil do um gerekmeyen bazı anormal fetal kalp paternleri,
6. Alt segment uterus kesisi olması.

Do um indüksiyonundan önce; maternal ve fetal risk, yarar-zarar analizleri mutlaka yapılmalıdır. Hasta ve ailesine indüksiyon endikasyonları anlatılmalıdır.

### SERVİKAL DURUM NASIL DE ERLENDİRİLİR ?

Terme gelmi bir gebede, do um için önemli sorunlardan biri serviksin durumudur. Serviks rijit oldu u zaman uygun olmayan metodlarla do umun indüksiyonu genellikle kötü sonuçlara neden olacaktır. Mekanik olarak gebeli i sonlandıran müdahaleler sırasında veya sonrasında daha fazla servikal laserasyon, kanama, uterus perforasyonu ve enfeksiyon olu maktaki bu durumlar da sonraki gebelikler için servikal yetmezlik, prematür do um, dü ük do um a ırlıklı bebek do ma riski gibi sorunlara yol açmaktadır [32, 33]. ntraservikal PG E<sub>2</sub> uygulananı gibi farmakolojik yakla ımlar bu komplikasyonları azaltaca ından, yan etkiler daha az sıklıkta görülecek ve sonraki gebelikler için de olumsuz bir etki yaratmayacaktır. ngiltere ve sveç'te bu konuda yapılan geni çapta ara tırmalar rijit serviksli hastalarda müdahaleli do umların önemli bir ek ilde azaldı ını göstermektedir [33,34].

Do um eyleminin ba arısında, serviksin ve alt uterin segmentin fiziksel özellikleri ve prezente olan kısmın seviyesi önemlidir. Ba arılı do um indüksiyonunu öngörmede kullanılan kantitatif metod, 1964'te Bishop tarafından tanımlanan bir skorlama sistemi dir. Bishop skoru, serviksin dilatasyonu, efasmanı, kıvamı, pozisyonu ve önde gelen kısmın seviyesini de erlendirir (Tablo I). Bu parametreler arasında da indüksiyon ba arısı ile en kuvvetli korelasyon gösteren faktörün servikal dilatasyon oldu u bilinmektedir.

**Tablo I.** Bishop Skorlama Sistemi

	<b>Skor 0</b>	<b>Skor 1</b>	<b>Skor 2</b>	<b>Skor 3</b>
<b>Dilatasyon(cm)</b>	0	1-2	3-4	5-6
<b>Efasman(%)</b>	0-30	40-50	60-70	80
<b>Seviye</b>	-3	-2	-1/0	+1/+2
<b>Konsistans</b>	Sert	Orta Yumu ak	Yumu ak	-
<b>Pozisyon</b>	Posterior	Mid	Anterior	-

Ba arılı do um indüksiyonunun prediktebilitesini arttırmak ve indüksiyona ba lı morbidite hızlarını azaltmak çabası ile çe itli ara tırmacılar tarafından Bishop skorlama sisteminde birtakım modifikasyonlar önerilmi tir. Burnett, modifiye Bishop skoru olarak bilinen bir sistem geli tirmi tir. (Tablo II) Bu sistemde, her bir kategori için skor 2 ve total maksimum skor 10 olarak belirlenmi , efasman yüzde cinsinden de il uzunluk olarak kullanılmı tir.

**Tablo II.** Bishop Skorlamasının Burnett Modifikasyonu

	<b>Skor 0</b>	<b>Skor 1</b>	<b>Skor 2</b>
<b>Dilatasyon</b>	<1.5	1.5-3	>3
<b>Seviye</b>	-2	-1	0
<b>Pozisyon</b>	Posterior	Mid	Anterior
<b>Efasman</b>	>1.5	1.5-0.5	<0
<b>Konstinans</b>	Sert	Orta	Yumu ak

Friedman, Bishop'un skorlama yöntemini kullanarak servikal skor ile indüksiyonun ba arı veya ba arısızlık oranları arasındaki ili kiyi göstermi lerdir. Buna göre, 9 veya üstü de erde aktif do um eylemi ba arılı bulunmu tur [35]. Daha dü ük skorlarda ise ba arı oranı dü üktür. 5-8 puan arasında do um indüksiyonu ba arısızlık oranı %5.4 ve daha az puanı olanlarda ise %20 olarak bulunmu tur. Buradan 4 ve daha az puanı olanlarda servikal hazırlamanın gerekli oldu u sonucu çıkarılabilir [35,36].

Bishop skorlamasına benzer sistemler, Calder ve ark. ile Wingerup tarafından yayınlanmı tir. Bu yöntemlerin tümü ki iden ki iye de i en subj ektif bulgulara ba lıdır. Ayrıca Nevman ve ark. tarafından, do umda servikal esnekli i ve dilatasyonu de erlendiren çe itli invivo metotlar tanımlanmı tir. Buna göre servikal esnekli i de erlendirmek için servikal kanal içine bir balon yerle tirilir ve basınç ve hacim arasındaki ili ki ölçülür [36,37,38].

Ba arılı do um indüksiyon tahminini artırabilmek için serviksin sonografik ölçümü de kullanılmı tir. Transvajinal servikal uzunluk ölçülmesi ve servikal hunile menin, yani kapalı bir eksternal os olmasına ra men internal osun açılmasının varlı ı latent fazın ve do umun total

süresinin kısalması ile bağlantılıdır. Dijital veya sonografik muayenede servikal uzunluğun ölçümünde anlamlı bir fark saptanmamıştır ve ölçümler korelasyon göstermektedir [39].

Ne yazık ki gebelerin bir çoğunda serviks henüz olgunlaşmamışken, yani düşük bir Bishop skoru ile induksiyon kararı alınmaktadır. Bu noktada serviksi "olgunlaşacak" çeşitli yöntemler devreye girmektedir.

## **DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU VE SERVİKAL OLGUNLAŞMAMA METODLARI**

### *Membran stripping*

### *Ekstraamniotik salin infüzyonu*

### *Mekanik dilatasyon Metodları*

1. Balon Kateter
2. Laminarya japonica
3. Sentetik ozmotik dilatatörler
4. Amniotomi

### *Farmakolojik hormonal preparatlar*

1. Prostaglandinler
2. Oksitosin
3. Misoprostol
4. Mifepristone (RU-486)
5. Relaksin
6. Nitrik oksit

Servikal olgunlaşmadaki gelişmeler farmakolojik metodlara yönelmeye neden olmuştur. Servikal olgunlaşma ve doğum induksiyonunda en çok kullanılan yöntem; cerrahi (membran stripping, amniotomi) ve medikal metodlardır.

### **a) Membran Stripping**

Sık olarak uygulanan bir metod olan membran stripping için minimal servikal dilatasyon yeterli olup; muayeneyi yapan kişi parmağı ile sirküler bir hareket yaparak membranları uterus duvarından ayırır. Bu olay sonucunda desidua ve endojen prostaglandin öncül enzimleri açığa çıkar, ayrıca mekanik etki ile bir miktar servikal dilatasyon sağlanabilir olur. Servikste yapısal biyokimyasal değişiklikler başlar ve sonrasında uterin kontraksiyon

olu ur [39].

Membran striping'in klinik etkileri konusunda bazı çalı malar yapılmı , etkinli ine dair sonuçlar çok uyumlu olmasa da hiçbirinde enfeksiyon, kanama ve membran rüptürü gibi istenmeyen bir etki bildirilmemi tir. Eylemin spontan ba laması, indüksiyon ihtiyacının azalması veya güna ımı gebelik insidansında azalma gibi konularda bilgiler yetersiz olmakla birlikte; literatürdeki bazı çalı malara göre Bishop skoru 5 yada 5'den küçük olan gebelerde eylemin spontan ba laması, striping yapılan grupta daha sık rastlanmı , ancak Bishop skoru 5'den büyük olan gebelerde aynı fayda sa lanamamı tir. Membran striping etkinli i 19 çalı mayı içeren bir meta analizde ele alınmı ; bunların 17'sinde striping ba ka bir yöntemle kar ıla tırılmamı ken, 3 tanesinde PG ile, bir tanesinde de oksitosin ile kar ıla tırılmı tır [41]. Di er yöntemler ile kar ıla tırıldı nda membran striping'in gebelik süresini 3 gün kısalttı ı, 41 ve 42'inci hafta üzerinde gebelik devamını ve formal indüksiyona gereksinimi azalttı ı görülmü tür.

Bu tekni in olası riskleri; enfeksiyon, bilinmeyen plasenta previa veya a a ı uzanım gösteren plasenta durumlarında kanama ve membranların rüptürüdür. Membran striping do ru ekilde yapıldı ı takdirde ve eylemin birkaç gün içinde sa lanmasının mümkün oldu u durumlarda ucuz, güvenilir ve etkili bir metod oldu u söylenebilir.

## **b) Amniyotomi**

Do um eylemini ba latmakta kullanılan ilk metotlardan biridir. Endojen prostaglandin salınımı sonucu servikal olgunla ma ve uterin kontraksiyonlarla sonuçlanan amniyotomi tekni inin uzun bir tarihçesi vardır. Amniyotomi yapılmadan önce hastanın; aktif herpes, nsan ba ı ıklık yetmezlik virüsü (HIV) ta ımadı ndan, vasa previa yada sezaryen operasyonu gerektirecek herhangi bir durumu olmadı ndan emin olmak gerekmektedir. Amniyotomi ile intravenöz oksitosini birlikte kullanmak tek ba ına amniyotomiden daha etkilidir. Kombine rejimde tek ba ına amniyotomiye nazaran daha fazla kadında 24 saatte do um gerçekleşmektedir [42]. Yalnız oksitosin yerine oksitosin ile birlikte amniyotomi kullanımının daha etkin oldu una dair bir sonuca varabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır [42]. Varolan sınırlı veriyle oksitosin ile birlikte amniyotominin etkinli inin tek ba ına prostaglandinlerin etkinli ine benzer oldu u söylenmektedir [41].

Bu teknik ile ilgili komplikasyonlar; kordon prolapsusu veya basısı, enfeksiyöz morbidite, fetal kalp seslerinde azalma, kanama veya plasental travmadır. Avantajları; daha kısa eylem süresi, daha az eylem distosisi, daha az oksitosin kullanımı ve oksitosin

gerekiyorsa daha düşük doza gereksinim duyulması eklindedir [43].

Bu yöntemin diğer avantajları; amnion sıvısının kan veya mekonyum açısından gözlenmesi, fetal başa elektrot takılabilmesi, fetal skalp kan örneklemesine izin vermesidir. Yüksek Bishop skorunda, amniotomi doyum indüksiyonunda % 88 oranında başarı bulunmuştur [44].

### c) Foley Kateter

İrilmemi bir Foley kateter (16 numara, başı çıkarılmalı ve 30 ml'lik balon) dilate olmama serviksten ekstraamniotik alana yerleştirilerek balon ırlır ve internal os üzerinde bırakılır. Kateter yerleştirilmekte zorlanılırsa, ürolojik kılavuz takılarak yönlendirilebilir. Kateterin ucuna ağırlık takılarak basınç uygulanması sağlanır, ancak balon ırlımlı ise ağırlık ile gerginlik yapmaya gerek yoktur.

Bazı çalışmalarda kateter uygulanmasının indüksiyonda PGE<sub>2</sub> jel ve intravajinal misoprostol uygulanması kadar etkili olduğu gösterilmiştir, ancak diğer bazı çalışmalarda tam tersi bulunmuştur [35,36,37].

Balon kateter uygulamasının farmakolojik doyum indüksiyonu ve servikal olgunlaştırıcı ajanlarla kombine edildiği bir metodun daha efektif olduğu görülmektedir. Örneğin 127 hastayla yapılan randomize bir çalışmada balon kateter ve prostaglandin kullanıldığında tek başına prostaglandin kullanımıyla karşılaştırıldığında 24 saat içinde doyumun gerçekleşmesi oranında artma izlenmiştir (RR 0,32, %95, CI 0,12-0,82). Buna rağmen misoprostolun balon kateter ile kombinasyonunun tek başına misoprostolden daha etkin olduğu gösterilmiştir [48].

### d) Ekstraamniyotik Salin İnfüzyonu

Ekstraamniotik salin infüzyonu servikal olgunlaştırıcı mayıslamada etkili bir yöntemdir. Steril salin solüsyonu 40 ml/saat olarak devamlı infüze edilir. Bir çalışmada Atad ve arkadaşları; ripener (çift balon kateter) ile Bishop skorunu ortalama 4,6 arttırmışlardır (2'den 6,6'ya) [49]. Uygulamayla doyum arasında geçen süre 19 saat ve aletin çıkarılmasından doyum kadar geçen zaman ortalama 9 saat olarak bulunmuştur. Ancak randomize çalışmaların Cochrane analizinde, ekstrauterin salin infüzyonu ile prostaglandin uygulanması karşılaştırılmış ve ekstrauterin salin infüzyon yönteminin 24 saat içinde doyum ile sonuçlanma oranını düşük (%58 yerine %43), sezaryen oranını yüksek (%22 yerine %33)

bulunmu ve hiperstimulasyon riskinin azalmadığı tespit edilmiştir [50]. Üç randomize çalışmada ekstraamniotik salin infüzyonu ile birlikte oksitosin infüzyonu ile vajinal misoprostol uygulanması karşılaştırılmış ve kombine yöntemde vajinal doğumun daha kısa zamanda gerçekleştiği bulunmuştur [51,52]. Sezaryen oranı ve fetal kalp hızında bozulmayla birlikte olan hiperstimülasyon oranı arasında iki grup arasında fark görülmemiştir. Balon kateter konusunda da söylendiği gibi kombine mekanik ve farmakolojik rejimler sadece mekanik yöntemlerin kullanılmasından daha etkin görünmektedir.

#### e) Higroskopik Dilatatörler:

Öncelikli olarak gebelik terminasyonunda kullanılan higroskopik dilatatörler doğum indüksiyonunda etkili ve güvenli bir yöntem olarak görülmektedir. Çeşitli higroskopik dilatatörler vardır; Laminarya, doğal seaweed, Lamice, sentetik ürünler gibi. Higroskopik dilatatörler suyu absorbe edecek şekilde yapılmışlardır ve dolayısıyla serviks içinde yavaş yavaş genişlerler. Muhtemelen koryoamniotik-desidual ili kıyı keserek, lizozomal destruksiyon ve PG salınımına neden olarak etki göstermektedirler.

Yerleştirilmesinin kolay olması ve daha iyi servikal kanal dilatasyonu yapmalarından dolayı, küçük çaplı (2-3 mm) higroskopik dilatatörler daha büyük çaplı (6 mm) olanlara göre daha çok tercih edilmektedir. Serviks ve vajen antiseptik solüsyonla silindikten sonra serviks Allis klempisi ile kaldırılarak mümkün olduğu kadar geniş dilatatör endoservikal kanala yerleştirilir,

bu sırada uterus kasılmaları olabilir.

Klinik çalışmalarda higroskopik dilatatörler ile PGE<sub>2</sub> jel karşılaştırıldığında her iki metodun aynı derecede servikal dehidratasyonu gösterdiği ancak bir çalışmada PGE<sub>2</sub> ile indüksiyonun daha başarılı olduğu bulunmuştur [53].

#### f) Oksitosin

Oksitosin (*Pitocin, ossitosin*) terimi, Yunanca “çabuk doğum” sözcüklerinden türetilmiştir. Doğum indüksiyonu amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaç 1948 yılında Theobald ve arkadaşları tarafından doğumu indüklemek amacıyla intravenöz (IV) olarak kullanılmıştır [54]. Daha sonra 1953 yılında Du Vigneud ve arkadaşları tarafından oksitosin sentez edilmiştir [55].

Oksitosinin plazma yarı ömrü ortalama 2 ila 7 dakika arasında değişimle birlikte

ortalama 3-4 dakikadır. Normal do um ile, oksitosinle indüklenmi do um arasında fizyolojik olarak fark yoktur. Spontan do umun ilk evresinde oksitosin posterior hipofizden salgılanır. Bu salınım, do umun ikinci evresinde artar. ntravenöz oksitosin infüzyonu ile plazma oksitosin konsantrasyonu ilk 20 dakika boyunca artar. İlk 20 dakikadan sonra oksitosin konsantrasyonunda önemli de i iklik olmaz. Plasental oksitokinaz tarafından e it oranda yıkılır. ntravenöz infüzyonun kesilmesinden sonra plazma düzeyinde hızlı bir dü ü olur [56].

Oksitosin kanda serbest formda dola ır. Karaci er ve böbrek tarafından atılımı yapılır. Myometriyumun oksitosine yanıtı; serviksin durumu, uterin duyarlılık, oksitosin atılım hızı, gebelik süresi, önceden var olan uterin kontraksiyonlara ba lıdır. Oksitosine kar ı myometrial duyarlılık 20'inci gebelik haftasında ba lar ve gebelik ilerledikçe artar. Do umun ba langıcında, oksitosin reseptörlerinin artmasına ba lı olarak öncelikle bu yanıt zirve yapar.

Oksitosinin intravenöz kullanımından sonra uterin yanıt 3 ila 5 dakikada ortaya çıkar. De i meyen plazma konsantrasyonuna 40 dakika içinde ula ır [56]. Bazı uygulayıcılar dü ük doz (2-4 miliünite/dakika [mU/dakika]) önermektedirler. Bu dozda endojen oksitosin salınımının (normal fizyolojik salınım) taklit edildi ini savunurlar. Di er bazı hekimler ise yüksek dozda (6 mU/dakika) oksitosin kullanımı tercih etmektedirler. Maksimum doz herhangi bir rejimde 40 mU/dakika'yı geçmemelidir. Yapılan bir takım çalı malarda do um indüksiyonunda, dü ük doz oksitosin ve yüksek doz oksitosin kullanımında, her iki uygulamanın e it ba arıya sahip oldu unu belirtmi tir [57]. Oksitosin dozunun; uterus kontraksiyon sıklı ı 2-3 dakikada bir, kontraksiyon süresi 60-90 saniye ve intrauterin basınç 50-60 mmHg olacak ekilde ayarlanmı olması önerilmektedir. ACOG tarafından 1996 yılında oksitosin ba langıç ve artırma dozları ile ilgili bir tablo önerilmi tir (Tablo III) [58].

**Tablo III.** Oksitosin indüksiyon protokolleri

DOZ	Ba langıç Dozu (mU/dakika)	Doz Artı ı (mU/dakika)	Dozaj Aralı ı (dakika)	Maksimum Doz (mU/Dakika)
Dü ük doz	0.5-1	1	30-40	20
Alternatif dü ük Doz	1-2	2	15	40
Yüksek doz	6	6	15	40
Alternatif yüksek Doz	4	4	15	32

1998 yılında Crane ve Young tarafından yapılan bir meta analize göre oksitosin dozundaki artı ço aldıkça ve interval daraldıkça; eylem süresinin kısaldı ı, koryoamnionit insidansının ve distosi nedeni ile yapılan sezaryen sayısının azaldı ı, ancak hiperstimülasyon oranının arttı ı saptanmıştır [59].

Satin ve arkadaşları tarafından ACOG oksitosin dozaj önerilerine benzer dozlarda oksitosin kullanarak yapılan bir çalışmada; yüksek doz protokolünde eylem süresi kısalmı , neonatal sepsis ve ba arısız indüksiyon oranı azalmı , distosi nedeni ile yapılan sezaryen oranı azalmı ancak fetal distres tanısıyla yapılan sezaryen sayısı artmıştır. Her iki grupta da perinatal sonuçlar benzer bulunmuştur [57]. Wilcourt ve arkadaşları oksitosini, do al pulsatil salınımına uygun bir eklede uygulamayı denemiler ancak bu yöntemin daha fazla test edilmediği oksitosin dozaj tekniklerine göre bir üstünlü ü saptanamamıştır [60].

Servikal olgunlaşma teknikleri etkinle tikçe, oksitosin daha uygun servikslerde kullanılacak ve daha dü ük dozlar gerekeceğinden, oksitosinle ilgili hiperstimülasyon oranı azalacaktır. Yapılan bir çok klinik çalışmaya rağmen hiçbir yaklaşımla güvenli olarak ortaya konulamamıştır. En önemli konu anne ve fetusun dikkatli gözlemidir.

*Riskleri:*

1. Fetal kalp hızı de i iklikleri ile birlikte veya birlikte olmayan ta isistol (tanıma ba lı olarak nispeten sık olu ur ancak seyrek olarak ciddi öne me sahiptir),
2. Ba arısız indüksiyon durumu (olgun bir serviks varlı ında seyrek olarak meydana gelir fakat önemlidir),
3. Bazı çalı malara göre artmı uterin rüptür riski (tehlikeli bir durumdur ancak seyrek görülür),
4. ntravenöz bolus olarak verilmesi halinde hipotansiyon riski (seyreltilmi iv damlalarla bu yan etki olu maz, önlenabilir bir durumdur),
5. Büyük miktarlarda sodyumdan fakir sıvılar içinde verilmesi halinde geli ebilecek hiponatremi,
6. Yüksek dozda uygulanması halinde meydana gelebilecek antidiüretik etki,
7. Artmı neonatal hiperbilirubine mi riski.

**g) Prostaglandinler**

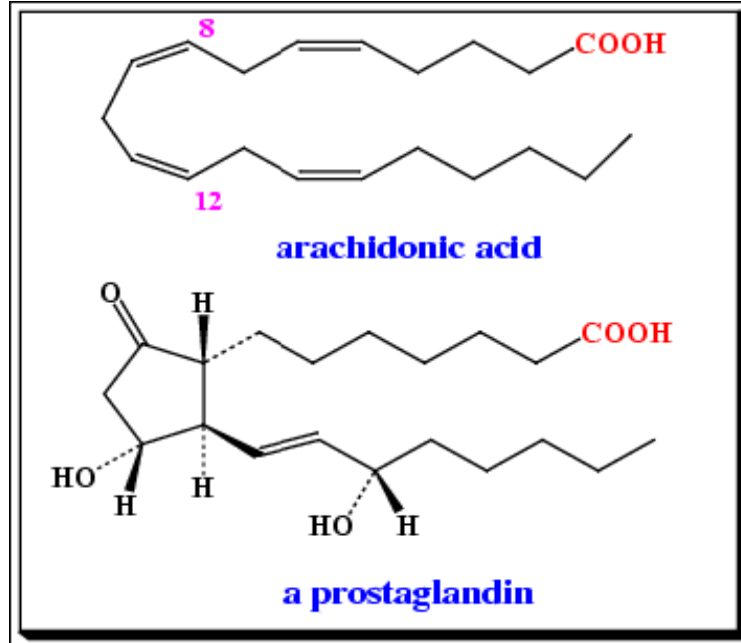
Prostaglandinler (PG) ve ilgili ya asidi türevleri do al olarak meydana gelen en güçlü otokoidler arasındadır ve giderek önemli hücre düzenleyici maddeler olarak tanınmaktadır [61,62]. Bu konuda pek çok ara tırma yapılmı olmasına ra m en, hepsinin fizyolojik rolü henüz iyi tanımlanamamı tır.

Prostaglandinler ilk kez sırasıyla, Kurzook ve Lieb (1930), Goldblat (1934), Von Euler (1934), Bergström (1962), Samuelson (1963) ve Hamberg (1966) tarafından insan ve koyun semeninde gösterilmi tir. Daha sonra Pickle ve ark. (1965) tarafından menstrüasyon materyalinde, Karim tarafından ise amniyon sıvısı, serum ve kordon kanında gösterilmi tir. Bergström ve Stoval PG E'yi koyun vesicula seminalisinden ve PG F'yi koyun prostatından izole etmi lerdir. Kolaylıkla izole edilmesi sonucu, di er hormonlar gibi, spesifik etkisinin do um sırasında ve reproduktif olaylar içinde (anovulasyon olu ması, pick -up, ovum transportu, impregnasyon ve implantasyon) oldu u kanıtlanmı tır [63]. Günümüzde radioimmünoassay yöntemi ile küçük düzeylerde bile saptanabilmektedir. zole edilen birçok prostaglandin olmasına ra men fizyolojik ve terapötik olarak en önemlileri Prostaglandin E<sub>2</sub> ve Prostaglandin F<sub>2</sub>'dir [62].

Bergstrom 1962'de ilk iki prostaglandinin yapısını saptamı ve onlara, eter ve fosfat tamponuna ayrıldıkları sıra nedeniyle prostaglandin E ve prostaglandin F adını vermi tir. Bugün

prostaglandinlerin isimlendirilmesi siklopentan halkasının 9 ve 11'nci konumlarına tutunmuş i levsel gruptaki varyasyonlarla karakterize edilen A'dan J'ye kadar olan harflerle gösterilmiştir, 10 spesifik moleküler grubu tanımlar [62]. Prostaglandinler bir çeşit otokoid olarak kabul edilmektedirler. Çeşitli biyokimyasal sistemlerde güçlü etki yapan, vücutta normal olarak sentez edilip depolanan veya uygun koşullarla sentez edilip depolanmadan salınan fizyolojik özellikleri tam olarak bilinmeyen endojen maddelere otokoidler adı verilir. Otokoid sözcüğü autos (kendi) ve akos (ilaç) sözcüklerinin kombinasyonu ile oluşturulmuştur [64]. Otokoid maddelere lokal hormonlar veya otofarmakolojik maddeler adı da verilir.

Prostaglandinler, yirmi karbon atomlu, bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki alifatik zincirden oluşan doymamış yağ asitleridir. Prostanoid adı verilen hipotenik doymamış yağ asidinin türevleri olarak kabul edilirler (ekil 1). Bütün prostaglandinlerde 2 karbon yan zincirli aynı siklopentan halkası bulunur. Bunlar arasındaki fark ise saturasyon derecesine, keto veya hidroksil gruplarının sayısına ve lokalizasyonuna bağlıdır [62].



**ekil I.** Prostaglandinlerin Genel Yapısı

## PROSTAGLANDİN TÜRLERİ

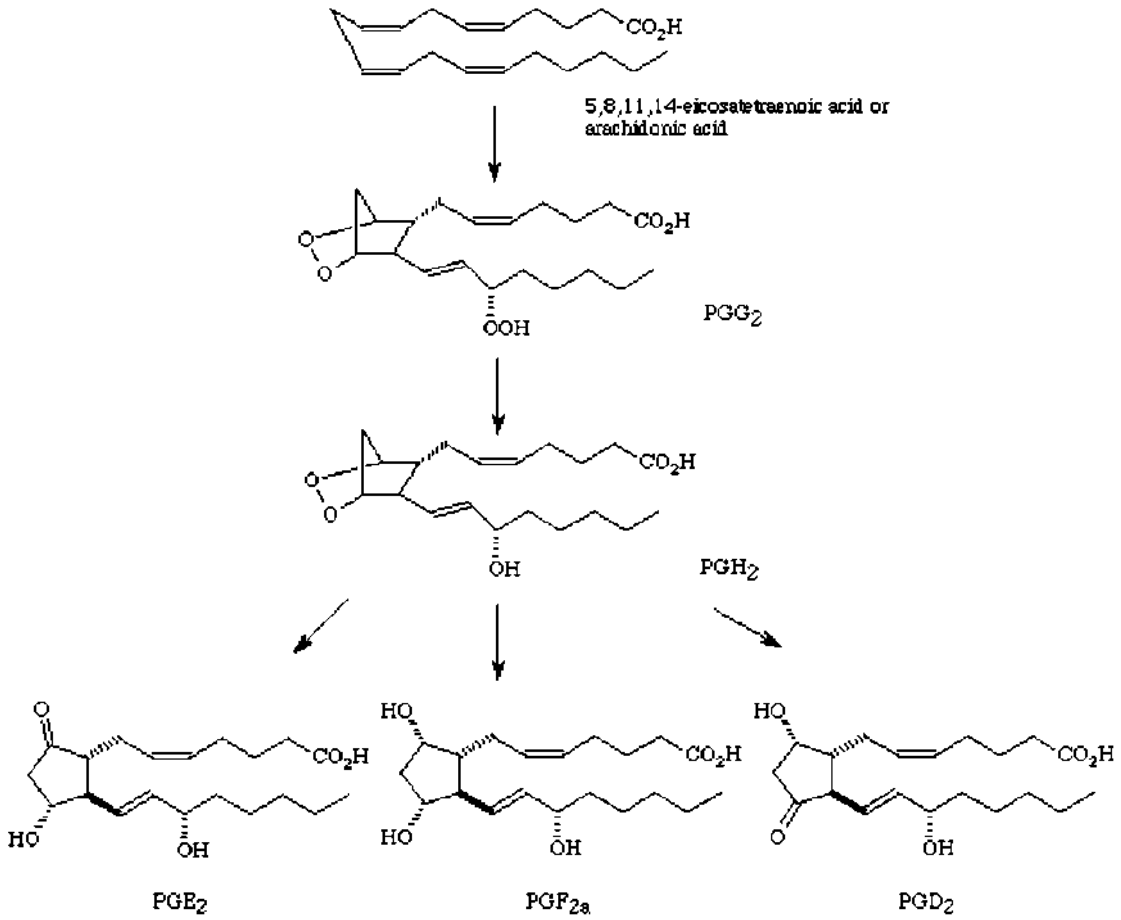
Prostaglandinler siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre A,B,C,D,E,F diye gruplara ayrılır. E ve F vücutta en fazla bulunanlardır. Prostaglandin E,F ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksit ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer prostaglandinler denir (ekil-2). Prostaglandin A,B,C'ler PGE<sub>2</sub>'den türetilirler, ancak biyolojik önemleri yoktur. Her grup, alifatik yan zincirler içindeki doymama bası sayısına göre, grubu gösteren harfin alt kısmına konulan 1,2,3 sayıları ile simgelenen alt gruplara ayrılır (PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> gibi). Prostaglandin F'lere eklenen grupların, halka düzleminin aynı veya ayrı tarafında olmasına göre ve izomerleri vardır (PGF<sub>1</sub> ve PGF<sub>2</sub> gibi). PGF'nin vücutta sadece bir izomeri olur, diğer izomerleri bulunmaz. Dokularda en fazla bulunan ve biyolojik yönden en önemli olan prostaglandinler PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> ve PGA<sub>2</sub>'dir [62].

### Prostaglandinlerin Biyosentezi

Prostaglandin biyosentezinde polienoik yağ asidi prekürsörlerinden gelen ilk iki reaksiyon prostaglandin endoperoksidaz sentaz ile katalize edilir. Birçok hayvanda mevcut olan bu membrana bağlı hemoprotein (eritrositlerde ve lenfositlerde olmamakla birlikte), tüm vücutta dağılımıdır. Araidonik asitten prostaglandinlerin sentezi stabil olmayan bir C<sub>15</sub> - hidroperoksi - C<sub>9</sub>,C<sub>11</sub>-endoperokside (PGG<sub>2</sub>) yol açarak, bir pentan halkasının (siklooksijenaz aaması) oksijenizasyonu ve siklizasyonu ile başlar. Daha sonra aynı enzim tarafından kataliz edilmiş peroksidaz C<sub>15</sub>-hidroperoksi grubunu endoperoksit (PGH<sub>2</sub>) oluşturarak bir hidroksil grubuna indirir. Siklooksijenaz reaksiyonu aspirin ve indometazin gibi non steroid anti inflamatuvar ilaçlarla inhibe edilir [63].

Prostaglandinlerin sentezine yarayan substratlar ve sentezini yapan enzimler vücutta bütün dokularda yaygın olarak bulunur. Bu nedenle vücutta sentez edilmediği doku yok gibidir. PG'lerin sentezinde kullanılan maddeler, hücrelerin sitoplazma membranlarında fosfolipidler veya kolesterol esterleri içinde bulunan doymama yağ asitleridir. PG'ler canlı dokuların tümünde bulunurlar. İnsanda en yüksek seviyede seminal sıvı içinde bulunurlar (ort:128 mikrogram/ml). Böbrek, dalak, akciğer, mide mukozası, santral sinir sistemi, beyin, servikal sempatik sinirler, vagus, endokrin dokuları, endometrium, desidual doku, amniyon sıvısı, kalp kası ve deride yaygın bulunurlar. Bazı patolojik durumlarda örnek olarak enflamasyonda PG miktarı vücutta çok fazla miktarda artış gösterir [62,63].

Prostaglandin E<sub>2</sub> ve F<sub>2</sub> 'nın intravenöz infüzyonu ile do um indüksiyonunun yapıldı ı 1968 yılında bildirilmi tir. O zamandan beri, Prostaglandin E<sub>2</sub> ve F<sub>2</sub> oral, intravenöz ve lokal yollardan servikal olgunla ma ve do umun indüksiyonu için kullanılmı tir. ntravenöz ve oral uygulama 1970 'li yıllarda uygulanmı 1980 'lerin ba larında transvajinal yol tercih edilir olmu tur. Özellikle gastrointestinal sistemle ilgili yan etkilerin dü ük insidansı intravajinal ve intraservikal yolların kullanımını arttırmı tir.



ekil 2. Prostaglandinlerin sentezi

## Prostaglandinlerin Metabolizması

Periferel dolaşıma geçtiklerinde, prostaglandinlerin çoğu akciğerlerde 15. C atomundaki hidroksil grubunu selektif olarak okside eden 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz vasıtasıyla metabolize edilirler. Böylelikle PG'ler 15-keto PG'lere dönerler ve biyolojik aktiviteleri azalır. PG'ler birer hormon değildir. Kan ile taşınan etkilerini göstermezler. Etkileri sentez edildikleri yerdedir. Metabolizmaları da lokal olup, akciğer, karaciğer ve plasentada çok hızlı bir şekilde inaktive olurlar. Eğer bolus tarzında PG F<sub>2</sub> .V. enjekte edilirse hemen tamamı 1 dakikada metabolize olur [65].

### **Prostaglandin E1 (M SOPROSTOL)**

Misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil PGE<sub>1</sub>) sentetik PGE<sub>1</sub> analoglarından biridir. İlk olarak steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların (NSAID) kullanımı ile oluşan peptik ülserin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanımı için FDA onayı almıştır. Daha sonra medikal abortus için kullanılmaya başlanmıştır. Misoprostol (Cytotec®) oral preparat olarak üretilmiştir ve 100 mikrogram (µg) ve 200 µg tabletleri mevcuttur. Oral alımından sonra farmakolojik olarak aktif metabolitine, misoprostolik aside çevrilir. Plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 dakika içinde maksimuma ulaşır ve hızla düşer [66]. Bioetkinliği beraberinde yiyecek yada antiasit alımı ile düşer. Misoprostol primer olarak karaciğerde metabolize olur ve aktif metabolitinin %1'den az kısmı idrarla atılır. Karaciğer hastalığı olan kişilerde verilen doza dikkat edilmelidir fakat diyalize ihtiyaç duymayan böbrek yetmezliği olan hastalarda aynı durum söz konusu değildir [67].

Misoprostolun bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur ve hepatik sitokrom P450 enzim sistemini etkilemez. Oda sıcaklığında saklanabilir, hem oral hem de vaginal yoldan hızla emilir ve çok az sistemik yan etki söz konusudur. Servikal olgunlaşma ve eylem indüksiyonu için ilacın onayı yoktur. Abortif amaçla kullanılmamalıdır [68].

2613 hasta toplamı 12 çalışmanın derlendiği bir meta analizde misoprostolun plaseboya karşı artmış servikal olgunlaşma sağladığı ve oksitosin kullanımını %40 azalttığı gözlemlenmiştir [69]. Misoprostolun eylem indüksiyonu için diğer vajinal veya intraservikal prostaglandinlerden daha etkili ve oksitosin ihtiyacı ise daha az olarak bulunmuştur, ancak fetal kalp atım defektleri ile uterusun hiperstimülasyonu ve mekonyum ile boyalı amnion mayı sıklığı misoprostol ile yüksek bulunmuştur [70,71].

Misoprostol eylem indüksiyonunda oksitosinden daha etkili bulunmasına rağmen diğer prostaglandinler ve oksitosin ile karıştırıldığında sezaryen ile doğum sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Servikal olgunlaşma için oral misoprostol kullanımı da araştırılmıştır. Pek çok çalışmada 4 saatte bir 50 µg dozu kullanılmıştır [72]. Bu rejim vajinal kullanımdan daha az etkili görülmektedir. Bir meta analizde 24 saat içerisinde vajinal dozuna açısından bağırsızlık oranları oral %65, vajinal %38 olarak tespit edilmiştir. Oksitosinle eyleme yardımcı oral kullanımdan sonra daha sık rastlanımı ve vajinal doğumun sağlanması 233 dakika daha uzun sürmüştür. Ancak oral misoprostol ile daha az hiperstimülasyon görülür (%7'ye karşın %2). Buna karşın yüksek (100 µg) oral misoprostol ile, 25 µg vajinal misoprostol karıştırıldığında 24 saatte doğum oranı oral kullanımda daha yüksek bulunmuştur (%39'a karşın %52); ancak oral yüksek doz misoprostol artımı taşistol ile beraberdir [72].

Misoprostolun yan etkileri diğer prostaglandinlerde olduğu gibi ishal, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, meme hassasiyeti ve ateştir ve hepsi doza bağlıdır. PGF<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> kullanımında oluşabilen miyokardiyal enfarktüs ve bronkospazm PGE<sub>1</sub> kullanımında görülmez.

Doğum indüksiyonu için kullanıldığında güvenilirliği, etkinliği, uygun dozu ve doz aralığı gibi konuları açığa çıkarmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Prostaglandin E2 (D NOSTON)**

Servikal olgunlaşma için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından uygun görülen en önemli ve sık kullanılan PGE<sub>2</sub> preparatı dinoprostonudur. Dinoproston (11,15s-dihidroksi-9-oksoprosta-5z,13E-dien-1-oik asit) PGE<sub>2</sub> maddesinin jenerik adıdır. Beyaz ve beyaza yakın 65-68° C erime noktası olan kristal katıdır. 352.48 Dalton moleküler ağırlığına ve C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> kimyasal molekül formülüne sahiptir. Molekül, etanol ve %25 su içinde etanolde yüksek derecede eriyebilir.

Halen servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonu için birçok dinoproston formülasyonu kullanılmaktadır. Sistemik uygulama ateş ve gastrointestinal yan etkilere neden olduğundan (bulantı, kusma ve ishal gibi) lokal uygulama kadar tercih edilmez. Ticari olarak mevcut olan lokal uygulama formülasyonları şunlardır:

- Her biri 3 miligram (mg) dinoproston içeren intravajinal tablet (Prostin E2<sup>®</sup>, Upjohn)
- Tek kullanımlık ıringa sistemi içerisinde 0.5 mg dinoproston içeren intraservikal jel (Prepidil<sup>®</sup> Upjohn, Cerviprost<sup>®</sup> Organon)

- Tek kullanımlık ıringa sistemi içinde 1-2 mg dinoproston içeren intravajinal jel (Prostin E<sub>2</sub>,Upjohn)
- Yava salınımlı intravajinal ovül (Propess<sup>®</sup>, Vitalis)

Bazı ülkelerde hastanede-eczanede formüllenmi parafin bazlı ovüller de kullanılmaktadır.

Dinoprostonun topikal uygulanmasının karakteristikleri kullanılan formülasyona ba lı olarak de i mektedir (Tablo IV) . Uzun süreli ve dü ük doz devamlı dinoproston kontrollü salınımı, dokuların PG'e maruz kalmasını düzenler, böylece uterus hiperstimülasyon oranı en aza indirilir [73]. Dinoproston vajinal ovül, kulla nımı kolay bir formülasyonda, dü ük doz dinoprostonun devamlı, kontrollü salınımını sa lamak için geli tirilmi tir. Bu özellikleri, servikal olgunla mayı meydana getirmek için gerekli miktarın üzerindeki dozların uygulanmasını engellemektedir.

Dü ük dinoproston dozunun dokulardan hızla uzakla tırılması ile yan etki potansiyeli de azalır. Oniki saatlik doz dönemi boyunca miktarı bilinen ve sabit dinoproston salınımı, kadınların ço unda servikal olgunla mayı ba armak için tek dozun yeterli oldu u anlamına gelmektedir.

**Tablo IV.** Dinoprostonun kontrollü salınımının avantajları

Propess® ovül		Dinoproston jel (servikal/ vajinal)	Dinoproston vajinal tabletler
Kontrollü Salım	Evet (12 saat)	Hayır	Hayır
İlaç etkisinin hemen sonlandırılması	Evet	Hayır	Hayır
Çıkarılma Kolaylığı	Geri çekme kordonu	Hayır/ karma ık Yıkama/ silme	Hayır/karma ık Kalan tablet parçalarının yıkınması/ elle çıkartılması
Gerekli Genel Doz	>1 12 saatte tekrar	>1 6-8 saatte tekrar	>1 6-8 saatte tekrar
Intravajinal Uygulama	Tu e ile posterior forniks	Enjektör intraservikal/vajinal	Tu e ile posterior forniks

Dinoproston vajinal ovül (Propess®), FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) ve MHRA (Avrupa Birli i Sa lık Otoritesi) tarafından onaylıdır. 1987 ila 1993 yılları arasında geli tirilip ilk defa 1995 yılında ABD ve İngiltere’de kullanılmaya baş lanmıştır. Dinoproston serviksini açılması ve silinmesi üzerine etki ederken aynı zamanda uterusun myometriyumunu kasılmasını da indükler. Her bir vajinal ovül depo olarak 10 mg dinoproston içerip bu miktar düzenli salım için rezervuardır. Vajene içine yerle tirilip nemle temas edene kadar dinoproston rezervuar içinde kalmaktadır, vajene yerle tirildikten sonra 12 saat süreyle 0,33 mg/saat hız ile düzenli olarak dinoproston salar. PGE2 çok çabuk yıkıldı ından servikte etkili doz düzeyini sa lamak için sürekli ve kontrollü salınım çok önemlidir.

Ürün tek parçalı polyester kese içerisinde ve geri çekme bandı içerisinde bulunan, ince dikdörtgen, yarı geçirgen hidrojen aparatından oluşmaktadır ( ekil 3). Ovül 30 x 10x

1.1 mm ölçülerindedir, yerle tirmeden önce yaklaşık 241 mg ağırlığındadır. Geri çekme sistemi 30 santimetre uzunluğundadır ve kolay ve güvenilir şekilde ürünün çıkarılmasını sağlamaktadır. Yerle tirildikten sonra vajina sıvısını absorbe ederek yaklaşık iki katına kadar şişer ve dinoprostonu serbestle tirmeye başlar.

**ekil 3.** Propess® vajinal ovül



Tek bir dinoproston vajinal ovül servikal olgunlaşma için genellikle en fazla 12 saat kullanılır. 12 saat sonra yeterli servikal olgunlaşma meydana gelmezse, vajinal ovül çıkarılmalı gerekirse yeni ovül konulmalıdır, bu ovül ise yine maksimum 12 saat sonra çıkarılmalıdır. Tedavi sürecinde ikiden fazla vajinal ovül peş peşe uygulanmamalıdır. Vajen içerisine ovül uygulanması ve çekilmesi basit bir işlemdir. İndeks ve orta parmakları arasında tutularak, posterior fornikse yüksek pozisyonda yatay olarak yerleştirilir ( ekil 4). Çıkarmayı kolaylaştırmak için bandın ucu vajinadan 2-3 cm dışarıda olmalıdır. Ovülün hidrate olması ve şişmesi için hastalar 20-30 dakika sırt üstü yatırılır. Bu süre sonunda hastalar yürüyebilir. PGE2 ovülden 12 saat boyunca salındığı için, uterus kasılmaları ve fetusun durumu aralıklarla izlenmelidir.



**ekil 4.** Propess® vajinal ovülün uygulanması. Uygulama sonrasında posterior forniks içerisinde yatay olacak ekilde 90° döndürülmelidir. Geri çekmeye izin verecek ekilde yeterli kordonun vajina dı ında kalması sa lanır.

Dinoproston vajinal ovul a a ıdaki durumlarda uygulanmamalı veya çıkarılmalıdır:

**1-** Do um ba ladıktan sonra,

**2-** Spontan yada amniotomi ile membranların rüptüründen sonra (miada yakın vajina sıvı, hidrojel ovülden tutarlı ve yava PGE2 salınımını sa layan 4,1 pH de erine sahiptir; amnion sıvısının yakla ık pH' si yakla ık olarak 7.5'tir, böylece ovül membranların rüptüründen sonra kalacak olursa daha hızlı salınım beklenir),

3- Kuvvetli ve uzun süreli uterus kontraksiyonları gerekli olmayan hastalarda;  
örneğin

- Daha önce majör uterus veya serviks cerrahisi geçirmiş olanlar,
- Önemli derecede sefalopelvik uygunsuzluğu olanlar,
- Fetal malprezentasyonlar,
- Zor veya travmatik doğum geçirmiş olanlar,
- Altıdan fazla miadında doğum yapanlar,

4- Yeterli ön tedavi yapılmadan pelvik enflamatuar rahatsızlığı geçirenlerde veya aktif enfeksiyonu bulunanlarda,

5- PGE<sub>2</sub>'ye aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde,

6- Çoklular gebeliklerde.

Ayrıca akciğer karaciğer böbrek hastalıkları gibi, PGE<sub>2</sub> metabolizmasını ve yıkımını etkileyen hastalıkları olanlarda dinoproston kullanımı çalışılmamıştır. Bu tip hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Glokom veya astım öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. PGE<sub>2</sub> uygulamadan önce aspirin dahil olmak üzere tüm steroid olmayan anti enflamatuar ilaçlar kesilmelidir.

Yapılan üç plasebo kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde; dinoproston vajinal ovülün anne ve fetusta çok az yan etki meydana getirerek iyi tolere edildiğini gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, fetal sıkıntı ile (%2.8) ve fetal sıkıntı olmadan (%4.7) uterus hiperstimülasyonu ve uterus hiperstimülasyonu olmadan fetal sıkıntı (%3.8), tedavi ile ilgili en sık olarak kaydedilen olumsuz olaylar olarak belirtilmektedir. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı ve ateş % 1' den daha az insidans ile meydana gelmiştir. Ayrıca 121 bebekte 3 yıllık takip çalışmasında fizik muayene ve psikomotor değerlendirilmede hiçbir olumsuz etki gözlenmemiştir [74,75,76].

Doğumdan sonra lokal olarak uygulanan PGE<sub>2</sub> en az üç mekanizma ile servikal olgunlaşmaya yardımcı olur. İlk mekanizma serviksin ekstrasellüler zemin maddesini dehidrat ederek serviksi yumuşatmasıdır. Multipar hastalarda uygulamadan 2 saat sonra, nullipar hastalarda da 4 saat sonra servikste kollajenaz aktivitesi maksimum düzeye ulaşır. Elastaz düzeyi ise uygulamadan 4 saat sonra maksimuma ulaşır. Total glukozaminoglikan, dermatan sülfat ve hyaluronik asit düzeyindeki artış serviksin daha yumuşak hale gelmesine neden olur. İkinci mekanizma PGE<sub>2</sub>'nin serviks ve uterusun düz kaslarını etkilemesi şeklindedir. Servikal düz kasları gevşeterek servikal dilatasyonu sağlarken, fundal myometriyum bu ajana kontrakte

olarak cevap verir. Üçüncü mekanizma da koordine uterin kontraksiyonlar için gerekli olan gap junction oluşumunu artırmaktır. Böylece uterusun oksitosine karşı olan sensitivitesi artar ve daha koordine uterin kontraksiyonlarının meydana gelmesini sağlar (77).

### **Prostaglandin F<sub>2</sub>**

Doğal prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>, dinoprost) intraamniotik, ekstraamniotik ve intraservikal kullanıma sahip bir ajandır. Intraamniotik kullanıma karşı intraservikal PGF<sub>2</sub> tabletleri bağırsızlık oranı daha yüksek ve ortalama induksiyon/abortus aralığı 42 saattir (78).

Doğal PGF<sub>2</sub> de etkili olmasına rağmen daha uzun etkili 15 metil PGF<sub>2</sub> (karboprost) analoğu kullanılmaya başlanmıştır. Gebelik sonlandırması için FDA onayı alan ikinci ilaçtır. Tavsiye edilen doz 250µg intramüsküler olarak 1.5 ila 3.5 saatte bir yapılmasıdır. Maksimum 12 mg yada 48 saat kullanılmalıdır. Bağırsızlıkta tam doz verilmeden önce 100µg test dozu verilerek hastanın toleransı anlaşılır. Karboprostun yan etkileri kusma, ishal (%66), ateş (%12), hipertansiyon (%4)'ü içerir. Bronkokonstriksiyon duyarlı hastalarda oluşmakta ve bronşial hiperreaktivite hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Intraamüsküler karboprostla ortalama induksiyon/abortus aralığı 11 ila 21 saat arasında değişmektedir. Intraamüsküler karboprost ile vajinal PGE<sub>2</sub> 'yi karşılaştıran prospektif çalışmalarda PGE<sub>2</sub> PGF<sub>2</sub> 'ye göre 24 saatteki başarı ve abort süresi bakımından daha üstündür (78). PGF<sub>2</sub> midtrimester terminasyonda etkili bir ajan olmasının yanında, profilaktik medikasyona rağmen oluşan yüksek gastrointestinal yan etki oranı (%30-60) standart vajinal PGE<sub>2</sub> rejiminin daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır.

### **Mifepriston**

Mifepriston (RU-486) erken gebelik terminasyonunda eylem induksiyonunda bir alternatif olan, oral kullanılan antiprogesteron ajandır. Mifepristonun term gebede kullanan çok az çalışması vardır [79]. Doğum eyleminin induksiyonunda plasebodan daha etkili olmasına rağmen, mifepristonu, eylem induksiyonunda alternatif aktif metotlar ile karşılaştıran bir çalışması yoktur [80].

### **h) Relaksin**

Korpus luteum, koryon ve desidua tarafından üretilen bir polipeptid hormondur. Disülfit bağlarıyla birbirine bağlı 2 aminoasit zinciri içerir. Relaksin fare ve domuzlarda uterin aktiviteyi azaltır, c-AMP düzeylerini artırır, kalsiyumun myometrial hücrelere girişini engeller, membran polarizasyonuna ön ayak olur. Relaksinin bu inhibitör etkisi insan

myometriyumunda net de ildir. Mevcut görü ; servikste relaksin varlı nın, servikal olgunla mayı sa ladı ıdır [81].

Saf relaksinın vajinal veya intraservikal uygulanmasıyla yapılmı bir takım çalı malarda relaksinın fetal ve maternal yan etkilere neden olmadan servikal olgunla mayı desteklemekte oldu u gösterilmi tir. Yakın bir dönemde yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalı mada servikal olgunla mada rekombinant Deoksiribonükleik asit (DNA) yöntemiyle üretilmi insan relaksininin rolü ara tırılmı ; relaksine ba lı perinatal komplikasyon bildirilmemi tir [82].

#### **i) Nitrik Oksit**

Yapılan hayvan çalı malarında; servikal nitrik oksit (NO<sub>2</sub>) artımının, servikal olgunla mayı arttırdı ı gösterilmi tir [83]. Güncel bir çalı mada nitrik oksit, posterior vaginal fornikse lokal olarak uygulanmı ve ilk trimester gebelik terminasyonunda ve servikal olgunla mada etkili ajan oldu u tespit edilmi tir [84]. Nitrik oksidin (NO<sub>2</sub>) akut enflamasyon yanıtını ba lattı ı öne sürülmü tür. NO<sub>2</sub>'nin servikal olgunla madaki potansiyel etki mekanizması, prostaglandin biyosentezi ve matriks metalloproteinaz gibi litik enzimleri stimüle etmek yoluyla olmaktadır. NO<sub>2</sub>'nin matriks metalloproteinlerini stimüle etti i bilinmektedir [85].

#### **j) Sitokinler**

Enflamatuar hücrelerin aktivasyonunu, migrasyonunu sa layan kemotaktik ajanlardır. Sitokinlerin servikal olgunla madaki etki mekanizmaları enflamatuar reaksiyonlar yoluyla olmaktadır. Kollajenaz ve di er enzimleri artırmaktadır.

#### **k) Meme Uyarımı**

Meme uyarımı uterin kontraksiyonlara yol açar ve eylem indüksiyonu için kullanılmı tir. Bir Cochrane meta analizde uygunsuz serviksi olan kadınlarda kullanılı olmadı ı ve oksitosinden daha az etkili oldu u, fakat serviksi uygun olan kadınlarda 72 saat içerisinde do umu ba latmada etkili oldu u gösterilmi tir [86]. Yazarlar meme uyarımının ne etkinli i ne de güvenilirli inin yeterince ortaya konulmadı ına dikkat çekmi lerdir.

## **Diğer Ajanlar**

Servikal olgunlaşma için kortikosteroidler, Hint yağı, hyaluronidaz ve cinsel iliğin etkinliği ile ilgili çok az veri mevcuttur.

## **DOĞUM EYLEMİNİN KOMPLİKASYONLARI**

Eylem indüksiyonunun tüm yöntemleri belirli riskler taşır.

### **A) Hiperstimülasyon ve Taşistol**

Hiperstimülasyon ve taşistol prostaglandin ürünleri veya oksitosin kullanımı ile olur. Taşistol için tek bir tanımlama yoktur; terim genellikle ardışık iki periyotta 10 dakikada fetal kalp atım anormalliliği ile birlikte veya olmadan 6 ve üzerinde uterus kasılması veya kontraksiyonların 1 dakikada bir başlaması olarak tanımlanır. Hiperstimülasyon taşistol ile birlikte fetal kalp atımlarında deselerasyon izlenmesi olarak ifade edilir.<sup>80</sup>. Nadiren hiperstimülasyon veya taşistol uterusün rüptürüne neden olabilir.

Farklı prostaglandin E preparatları genellikle iyi tolere edilen olumsuz durum ile sonuçlanmayan, %5 kadar görülebilen hiperstimülasyona yol açar. Oksitosinle hiperstimülasyon oldukça derinlik gösterir. Hem taşistol hem de hiperstimülasyon yüksek doz oksitosin, PGE<sub>2</sub> veya misoprostol kullanımı ile daha sıktır. Tedavisinde, PGE<sub>2</sub> vajinal aletin çıkarılması hiperstimülasyon ve taşistolün etkilerini geriye döndürme konusunda genellikle faydalı olur. Diğer lokal olarak PG jel uygulanması ise, servikal/vajinal lavaj ilacın uzaklaştırılması veya yan etkilerinin düzeltilmesi açısından yararlıdır. Diğer oksitosin infüzyonu başlanması ise ilaç kesilmeli veya dozu hızlıca güven veren kalp atım paterni elde edecek seviyeye düşürülmelidir. Hastayı sol lateral pozisyona almak, oksijen uygulamak, intravenöz sıvı miktarını da artırmak faydalı olabilir. Tokolitik bir ajan (örneğin; Terbutalin 0,25 mikrogram subkutan) inatçı durumlarda kullanılabilir.

### **B) Hiponatremi**

Oksitosinin yüksek dozlarda antidiüretik etkisi vardır. Diğer oksitosin uzun süre fazla miktarda hipotonik solüsyonlar içerisinde (3 Litrenin üzerinde) ve yüksek konsantrasyonlarda (40 Ünite) kullanılırsa ciddi semptomatik hiponatremi ortaya çıkabilir. Semptomlar arasında baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, letarji, sersemlik, bilinç kaybı, grand mal nöbetler ve geri dönüşümsüz nörolojik sekeler sayılabilir.

E er su intoksikasyonu geli irse, oksitosin ve tüm hipotonik solüsyonların infüzyonu durdurulmalıdır. Hiponatremi dikkatli bir ekilde düzeltilmelidir. Su alımı kısıtlanmalı, hasta semptomatik ise hipertonic tuz solüsyonu dikkatlice uygulanmalıdır.

### **C) Hipotansiyon**

Hipotansiyon oksitosinin hızlı intravenöz enjeksiyonunun bir sonucudur. Bu nedenle oksitosin sadece infüzyon pompası veya damla sayımı ile uygulanmalıdır. Bunun bir istisnası postpartum kanama kontrolü için kullanımınıdır.

### **D) Ba arısız ndüksiyon**

ndüksiyon ba arısızlı ına karar vermeden önce servikal olgunlaşma ve aktif doğum eyleminin başlaması için gerekli zaman verilmelidir. Geniş prospektif bir çalışmada doğumun latent fazının ortalama süresinin gerek prostaglandin, gerekse oksitosinle indüksiyonun başlangıcı ile servikal açıklığın 4 cm olması arasındaki süre olarak tanımlanmış, bu süre Bishop skoru 0 ile 3 arasında olan kadınlarda multiparlarda 12, nulliparlarda 16 saat olarak tespit edilmiştir [80].

Ba arısız indüksiyonun değerlendirildiği başka bir çalışmada da benzer bulgular bulunmuştur. Bu çalışmada ba arısız eylem indüksiyonu tanısı konmadan önce membran rüptürü olduktan sonra en az 12 saat oksitosin uygulaması ile multipar hastalarda ba arısız indüksiyon tanısı ile sezaryen doğum ortadan kaldırılmış, nullipar hastalarda %75' nin güvenli vajinal doğum yapması sağlanmıştır [81].

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı mamız, Aralık 2007- Nisan 2008 tarihleri arasında, stanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları E itim ve Ara tırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Do um Klini i'nde, prospektif randomize bir çalı ma olarak yapıldı. Çalı mamız için 55 no'lu etik kurul onayı alındı.

Son adet tarihi veya ilk trimester ultrason ölçüleri ile 37. gebelik haftasını tamamladı ndan emin olunan ve de i ik nedenler ile do um indüksiyonuna karar verilen hastalar çalı maya dahil edildi. Çalı maya dahil etmek için di er kriterler, tekil gebelik, sefalik prezentasyon, bishop skoru 4 olması ayrıca 30 dk'lık kardiotokografik izlemde, uterin kontraksiyon olmaması ve normal fetal trase izlenmesi idi.

A a ıdaki özelliklere sahip hastalar ise çalı ma dı ı bırakıldı :

- Non sefalik prezentasyon,
- Sefalopelvik uygunsuzluk,
- Bishop skoru > 4 olması,
- Ço ul gebelik,
- Vajinal kanama (plasenta previa, dekolman plasenta veya açıklanamayan sebeplerle),
- Anormal NST bulguları,
- Geçirilmiş uterin cerrahi,
- Vasa previa,
- Prostaglandin kullanımı için kontrendikasyon olması,
- Mort de fetus,
- Tahmini fetal a ırlı ın 4500 gramın üzerinde oldu u dü ünülen gebeler.

Çalı mayı kabul eden ve bilgilendirilmiş onam formunu onaylayan gebeler çalı maya dahil edilerek rasgele iki gruptan birisine atandılar. Gruplar u ekilde tanımlandı:

**Grup I.** Vajinal Dinoproston uygulamasından 6 saat sonra oksitosin ba lanan gurup.

**Grup II.** Vajinal Dinoproston ve e zamanlı oksitosin uygulanan gurup.

Bilgisayar ortamında bir randomizasyon listesi yapıldı ve üzerine bu listeye göre sırayla numaralandırılmış kapalı zarflar içerisinde hastanın grubunu belirten bir yazı konuldu. Çalı maya dahil edilen her hastaya zarf çektirildi. Hasta çekti i zarfın içinde yazılı olan gruba alındı. Randomizasyonu, hasta takibine katılmayan bir hekim tarafından yapıldı. Çalı ma perinatoloji servisi ve do umhanede yürütüldü.

Dinoproston ovül posterior fornikse, ovülün kendili inden dü mesini engellemek için, , yata y olarak yerle tirildi ve uygulandı 1 zaman tam olarak kaydedildi. Ovül uygulanan hastalar en az 30 dk boyunca kardiotokograf ile yakından izlendi. Kardiotokografik izlemde normal fetal kalp hızı 120-160 atım/dk olarak kabul edildi. 30 dk'lık izlemde normal trase izlenen hastaların mobilize olmasına izin verildi ve 4 saatlik periyotlarla NST tekrarı yapıldı.

Oksitosin, % 1 solusyon halinde hazırlandı, 4 mU/dakika dozda ba lanarak 20 dakikada bir 4 mU artırıldı. Kontraksiyonlar ardı ık iki 10 dakika süre içerisinde 4 kontraksiyon sıklı ına ula ırsa doz artırılmadı. Maksimum oksitosin dozu 40 mU/dakika olarak belirlendi.

Etkili kontraksiyonlar ba layınca veya hasta sancı hissetti ini ifade etti inde sürekli kardiotokografik izlem yapıldı. Uygulanan dinopros ton ovül her hastada en fazla 12 saat tutuldu. Hiperstimülasyon durumunda, servikal açıklı ın 4 cm ve üzeri oldu u durumlarda veya kardiotokografide anormal fetal trase izlendi inde ovül daha erken çıkarıldı. Etkili uterin kontraksiyonlar, 10 dk'lık izlemde toplam 150-200 Montevideo ünitesi olacak ekilde gelen düzensiz uterin kasılmalar ekinde tanımlandı. Aktif faz, servikal açıklı ın 4 cm ve servikal silinmenin % 70 oldu u durum olarak tanımlandı.

Dinoproston ile e zamanlı oksitosin uygulanan grupta anormal fetal kalp trasesi (fetal ta ikardi, bradikardi, geç deselerasyon, iddetli varyabl deselerasyon, varyabilite kaybı) veya anormal uterin kontraksiyon (ta isistol, hipertonus, hiperstimülasyon) saptandı nda oksitosin infüzyonu kesildi. Anormal trase veya anormal uterin kontraksiyonlar sebat ederse vajinal dinoproston uygulaması da sona erdirildi. Dinoproston sonrası altıncı satte oksitosin uygulanan grupta oksitosin infüzyonuna ba lanmadan yukarıda açıklanan durumlar söz konusu olur ise vajinal dinoproston uygulamasına son verildi. Aynı grupta oksitosin infüzyonuna ba landıktan sonra yukarıda belirtilen durumlar söz konusu olur ise önce oksitosin uygulaması sona erdirilip ardından gerekti inde dinoproston uygulaması da sonlandırıldı.

Ta isistol ardı ık iki periyotta 10 dakikada 6 ve üzerinde uterus kasılması olarak tanımlandı. Hiperstimülasyon, ta isistol ile birlikte fetal kalp atımlarında deselerasyon izlenmesi olarak belirlendi. Hipertonus, 2 dakika ve üzerine süren kasılmalar olarak tarif edildi.

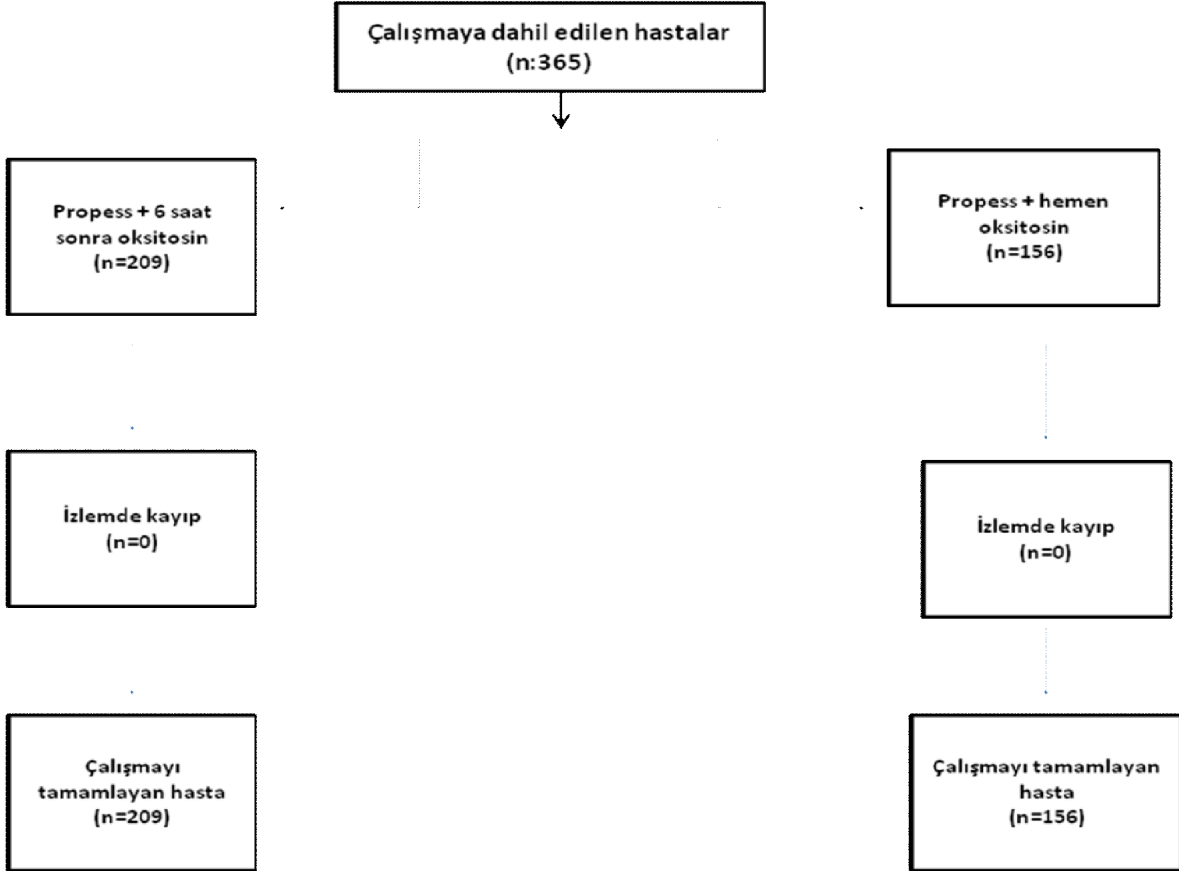
24 saat içerisinde aktif eyleme girmeyen hastalar ba arısız indüksiyon olarak kabul edilerek ve kendilerine elektif sezaryen yada ikinci bir indüksiyon seçene i sunularak çalı ma dı ı bırakıldı. Protokol ihlali olan olgular ve çalı madan ayrılmak isteyen hastalar kaydedildi.

Çalı manın primer ölçütü, 24 saat içerisinde vajinal do umun meydana gelmesi olarak olarak belirlendi. ndüksiyondan do uma kadar geçen süre, fetal durum ve do um eylemine ait di er parametreler sekonder ölçütler olarak belirlendi. Bu b a lamda latent faz ve aktif faz süresi, ta isistol, hiperstimülasyon, amniyos mayinin mekonyumla boyalı olması, eyleme yardım, perineal laserasyon derecesi, sezaryen, fetal sıkıntıya ba lı sezaryen, yenido an yo un bakım ünitesinde yatı oranı , 5. dakika Apgar skoru ve maternal komplikasyonlar de erlendirmeye alındı.

statistiksel analizler için MedCalc 9.3 for Windows programı kullanıldı. Sürekli de i kenlerin normal da ılımının de erlendirilmesinde Kolmogorov – Smirnov analizi kullanıldı. Normal da ılım gösteren verilerin analizleri ba ımsız t testi, normal da ılım göstermeyen verilerin analizleri ise Mann – Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik de i kenler için ki-kare testi ve uygun verilerde Fisher exact testi kullanıldı. Do um indüksiyonu protokolleri arasındaki aktif faza giri ve do uma kadar geçen sürenin kar ıla tırılmasında Kaplan – Meier ya am analizleri kullanıldı.  $p < 0.05$  olan de erler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

## BULGULAR

Çalı ma gurubu 365 hasta dahil de ildi. Çalı manın akı diagramı ekil 5' de verilmi tir.



ekil 5. Çalı manın akı diagramı.

Çalışma grubunda protokol ihlali, tedavi sonrası çalışmadan ayrılma ya da izlenmediği kalan hasta olmamıştır, tüm hastaların klinik bilgileri mevcuttur.

Tablo V’de olguların demografik özellikleri verilmiştir. İkinci grubun, anne yaşı, gebelik yaşı, gravida, parite, Bishop skoru ve servikal uzunluk açısından benzer olduğu bulundu.

**Tablo V: Olguların Demografik Özellikleri**

	Propess + 6 saat sonra oksitosin (n=209)	Propess + hemen oksitosin (n = 156)	P değeri
Yaş (yıl, ortalama±SD)	26,7±5,3	26,5±4,9	0,79
Gravida (ortalama±SD)	1,9±1,0	1,8±0,8	0,29
Parite (Ortalama±SD)	0,7±0,8	0,6±0,7	0,18
Vücut Kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> , Ortalama±SD)	31,6±2,8	31,6±2,8	0,86
Gebelik Haftası (ortalama±SD)	39,6±1,7	39,7±1,5	0,40
Servikal uzunluk (mm, ortalama±SD)	35,4±4,7	35,3±4,5	0,78
Bishop skoru (ortalama±SD)	1,2±1,3	1,4±1,2	0,40
AFI değeri (cm, ortalama±SD)	7,2±2,6	6,9±6,1	0,49

SD : Standart Deviasyon

AFI: Amniyotik sıvı indeksi

Tablo VI'da do um induksiyon endikasyonları belirtilmiştir. ki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0,09). Her iki grupta da olguların çoğunluğu, 41'inci gebelik haftasının aılması nedeniyle elektif olarak do um eyleminin indüklendiği hastalar olmaktadır.

**Tablo VII: Do um ndüksiyon Endikasyonları**

	<b>Propess + 6 saat sonra oksitosin (n=209)</b>	<b>Propess + hemen oksitosin (n = 156)</b>
Gebelik haftası > 41 hafta	81 (%38,6)	57 (% 36,5)
Oligohidroamnios	39 (%18,7)	47 (%30,1)
Gestasyonel Hipertansiyon	23 (%11,0)	11 (%7,0)
Intrauterin gelişme geriliği	13 (%6,2)	16 (%10,2)
Kronik hipertansiyon	8 (%3,8)	2 (%1,2)
Gestasyonel diabetes mellitus	10 (%4,8)	4 (%2,5)
Gebelik Kolestazi	1 (%0,5)	4 (%2,5)
Erken membran rüptürü	34 (%16,3)	13 (%8,3)
Anhidroamnios	-	2 (%1,2)

Çalışma grubunu oluşturan olguların do um özellikleri tablo VIII'de özetlenmiştir. Propess e zamanlı oksitosin grubunda, (grup II) aktif faza giri süresi ve do um süresi propess 6 saat sonra oksitosin grubuna (grup I) oranla daha kısa bulundu (p=0,00) , (p=0,00) ( ekil 6,7).

Ta isistoli ve hiperstimulasyon, propess hemen oksitosin grubunda propess 6 saat sonra oksitosin grubuna oranla daha fazla gözlemlendi (p=0,00; p=0,01). Olgular multipar ve primipar olarak subgruplara ayrıldı nda da propess hemen oksitosin grubunda aktif faza giri süresi ve do um süresi daha kısa bulundu.

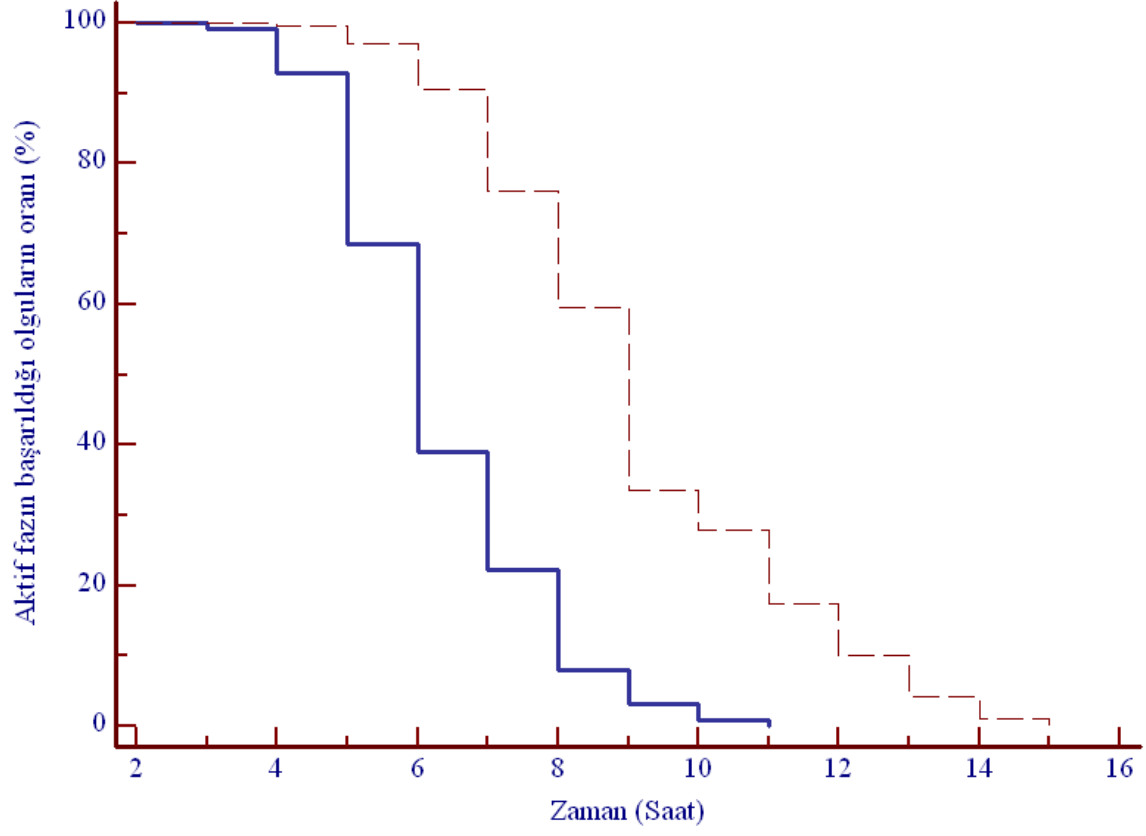
Propess 6 saat sonra oksitosin grubunda 27 hasta (%12,9) sezaryen uygulanırken; propess hemen oksitosin grubunda bu oran % 37,2 olarak bulundu (p=0,00). Her iki grup

arasındaki sezaryen endikasyonları Tablo IX’da verilmiştir. Her iki grupta da akut fetal distress en sık sezaryen endikasyonu idi.

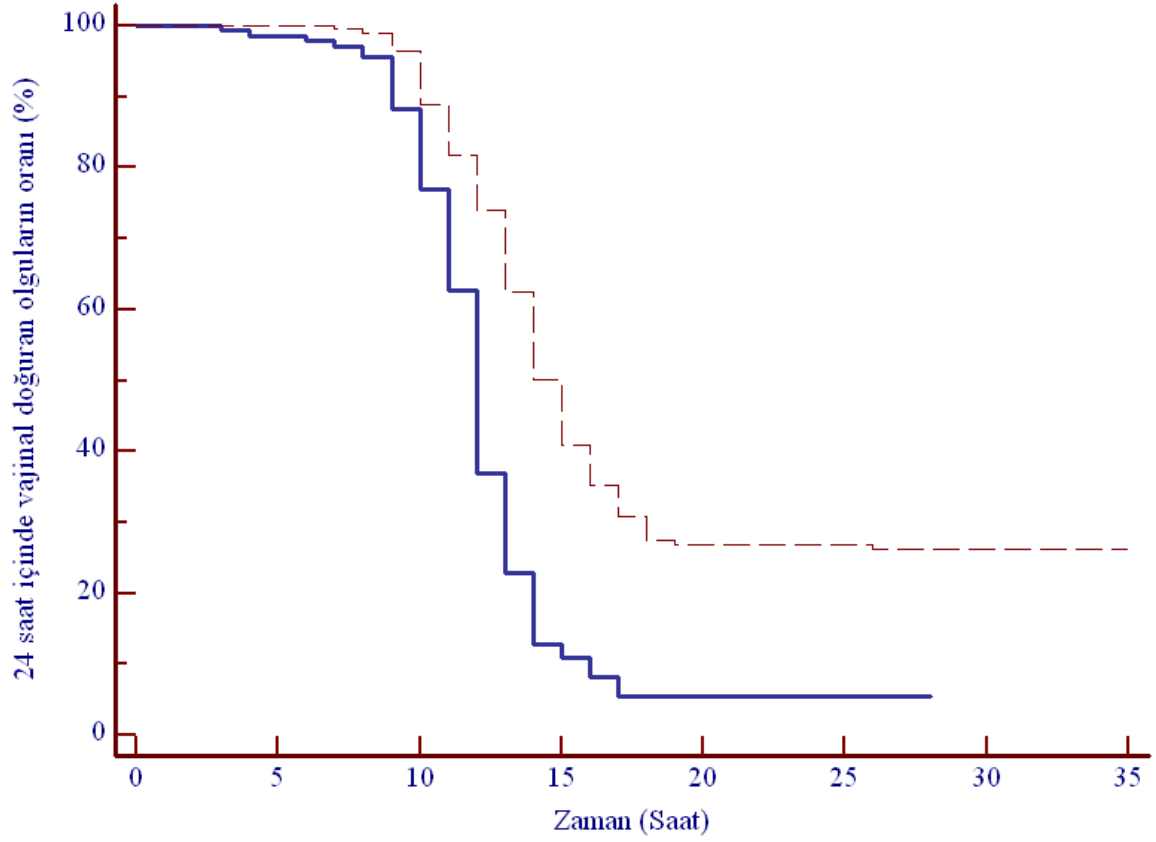
Olguların plasentalarının makroskopik incelenmesi sonucunda grup II’deki hastaların % 5,1 (8)’inde plasental dekolman olduğu görüldü. Grup I hastalarda ise bu oran % 1,4 (3) olarak bulundu.

**Tablo VIII:** Doğum Özellikleri

	Propess + 6 saat sonra oksitosin (n=209)	Propess + hemen oksitosin (n = 156)	P değeri
<i>Doğum ekli</i> (n,%)			0,00
Vajinal doğum	182 (%87,1)	98 (%62,8)	
Sezaryen doğum	27 (%12,9)	58 (%37,2)	
24 saat içinde vajinal doğum (n,%)	139 (%66,5)	98 (%62,8)	0,50
Aktif faz başlangıcı (n,%)	197 (%94,3)	126 (%80,8)	0,00
Fetal distress (n,%)	22 (%10,5)	58 (%37,2)	0,00
Amniyos mayinde mekonyum varlığı (n,%)	14 (%6,7)	25 (%16,0)	0,06
Hiperstimülasyon (n,%)	8 (%3,8)	17 (%10,9)	0,01
Tansiyon düşüklüğü (n,%)	10 (%4,8)	31 (%19,9)	0,00
İndüksiyon-aktif faz interval süresi (saat, Ortalama±SD)	9,1±2,2	6,3±1,4	0,00
Nullipar	9,6±2,6	5,1±1,4	0,00
Multipar	8,7±1,7	6,0±1,3	0,00
İndüksiyon- doğum zamanı interval süresi (saat, Ortalama±SD)	15,8±6,3	10,1±3,9	0,00
Nullipar	17,1±7,4	7,6±2,9	0,00
Multipar	14,8±4,9	10,2±3,6	0,00



**ekil 6:** Aktif fazın meydana gelmesi durumuna göre sa kalım analizi [mavi çizgi: Propess + 6 saat sonra oksitosin; kırmızı çizgi: Propess e zamanlı oksitosin].



**ekil 7:** Yirmidört saat içinde vajinal doğum yapma durumuna göre sağ kalım analizi. [mavi çizgi: Propess + 6 saat sonra oksitosin; kırmızı çizgi: Propess e zamanlı oksitosin].

**Tablo IX:** Hastaların sezaryan endikasyonlarına göre dağılımı.

	<b>Propess + 6 saat sonra oksitosin (n=27)</b>	<b>Propess + hemen oksitosin (n = 58)</b>	<b>P değeri</b>
Fetal distress	23(%85,2)	58 (%100)	0,08
Ba pelvis uyumsuzluğu	2(%7,4)	0	
duksiyonda	1(%3,7)	0	
Ba arsızlık			

Tablo X'da yenidoğan bebeklerin özellikleri gösterilmektedir. Propess 6 saat sonra oksitosin grubunda doğan bebeklerin % 1 (2)'inde yeni doğan yoğun bakım ünitesinde kalı izlenirken, propess hemen oksitosin grubundaki bebeklerin % 3,2 (5)'sinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldığı saptandı. Her iki grup arasında, doğan bebeklerin yenidoğan bakım ünitesinde kalma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,14). Propess 6 saat sonra oksitosin grubunda doğan bebeklerin % 1 (2)'inde yoğun bakım 5. Dakika Apgar skoru < 7 iken, propess hemen oksitosin grubunda bu oran %3,2 (5) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,14)

**Tablo X:** Yenido an bebeklerin özellikleri.

	<b>Propess + 6 saat sonra oksitosin (n=209)</b>	<b>Propess + hemen oksitosin (n = 156)</b>	<b>P de eri</b>
Do um Kilosu	3197,2±425,4	3149±514,6	0,33
Cinsiyet	110(%52,6)	79 (%50,6)	0,75
Kız	99 (%47,4)	77 (%49,4)	
Erkek			
5. Dakika apgar skoru < 7	2 (%1,0)	5 (%3,2)	0,14
Asfeksi	1 (%0,5)	1 (%0,6)	1,00
Neonatal Sarılık	13 (%6,2)	9 (%5,8)	1,00
Yenido an yo un bakım ihtiyacı	2 (%1,0)	5(%3,2)	0,14
Sepsis	5 (%2,4)	4 (%2,6)	1,00
Hipoglisemi	8 (%3,8)	5 (%3,2)	1,00

Çalı ma gurubunda olu an komplikasyonlar tablo XI'de özetlenmi tir. Komplikasyon görülme oranında guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,89). Vajinal ve perineal laserayon her iki gurupta da en sık gözlenen komplikasyon idi. Propess hemen oksitosin gurubunda bir olguda uterin atoni nedeniyle subtotal histerektomi yapıldı.

**Tablo XI: Maternal Komplikasyonlar.**

	<b>Propess + 6 saat sonra oksitosin (n=209)</b>	<b>Propess + hemen oksitosin (n = 156)</b>	<b>P de eri</b>
Materal komplikasyon (n,%)	41(%19,6)	32(%20,5)	0,89
Postpartum kanama>500 ml (n,%)	7 (%17,1)	7 (%21,9)	
Perinide üçüncü veya dördüncü derece lasrasyonu (n,%)	31 (%75,6)	20 (%62,5)	
Dekolman plasenta (n,%)	2 (%4,9)	2 (6,3)	
Rest plasenta (n,%)	1 (%2,4)	2 (%6,3)	
Histerektomi (n,%)	0	1 (%3,1)	

Gurup I hastaların %15,3'ünde hastada bulantı, %13,8'inde hastada kusma oldu u gözlemlendi. Propess hemen oksitosin gurubunda ise, %18,5 hastada bulantı, % 16 hastada ise kusma meydana geldi.

## TARTI MA

Bu çalı ma, kontrollü salınan PGE<sub>2</sub> (propess vajinal ovül) içeren vajinal ovül ile e zamanlı ba lanan veya ovül yerle tirildikten 6 saat sonra ba lanan yüksek doz oksitosin olarak guruplandırılıp randomize edilerek seçilen mi adındaki gebeleri kapsamaktadır. Dinoprostun vajinal ovül ile e zamanlı oksitosin kullanımındaki temel amaç, uterusun kasılma fonksiyonunu uyarırken birlikte servikal olgunla mayı sa lamaktır.

Çalı mamızda, propess ile hemen oksitosin gurubunda (gurup II), aktif faza giri süresi ve do um süresi propess 6 saat sonra oksitosin gurubundan (gurup I) daha kısa bulundu. Benzer bulgular Chistensen ve ark., yaptıkları çalı mada da bulunmu tur [88]. Fakat bizim çalı mamızdaki her iki gurup da ortalama do um süreleri Chistensen ve ark., yaptıkları çalı madaki do um süresinden ortalama altı-yedi saat daha kısa bulunmu tur. Bu fark, çalı malarda kullanılan oksitosin dozuna ba lı olabilir.

Propess hemen oksitosin gurubundaki hastaların % 62,8'nin, propess 6 saat sonra oksitosin gurubundaki hastaların % 66,5' nin 24 saat içinde vajinal do um yaptı ı belirlendi. Guruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı de ildi (p=0,50). Tan ve arkada ları, yaptıkları çalı mada propess hemen oksitosin gurubunda 24 saat içindeki vaginal do um oranını % 48,6 olarak bulmu larıdır [89]. ki çalı ma arasındaki farkın temel nedeninin , Tan ve arkada larının çalı masındaki hastaların tamamının nullipar hastalardan olu ması ve sezaryan oranlarının yüksek olmasına ba lı olabilece i dü ünüldü.

Mc Namara ve arkada larının yaptı ı çalı mada, do um eyleminin indüksiyonu ve servikal olgunla ma amacı ile dinoprostun vajinal ovül konuluktan sonra oksitosin infüzyonu yapılmadan düzenlenmi çalı mada advers olaylar olarak tanımlanan uterus kasılma anomalileri %8.3 olarak izlenmi tir [90]. Çalı mamızda, her iki grupta bu oranlar oldukça yüksek olarak bulunmu tur (grup I: % 8,6 grup II: % 30,8). Coleman ve arkada ları, 0.5 miligram dinoprostun vajinal jel uygulaması ile e zamanlı dü ük doz oksitosin uygulayarak yaptıkları çalı mada; hastaların hiçbirinde hiperstimülasyon sendromu tanısı koymamı lardır [91]. Bizim çalı mamızda ise özellikle e zamanlı oksitosin kullanan grupta daha fazla olmak üzere uterus kasılma anormallikleri izlenmi tir. Hiperstimülasyon gurup I de % 3,8 olguda, gurup II'de % 10,9 olguda meydana gelmi tir (p=0,01).

Çalı mamızda, gurup I'deki hastaların % 4,8'inde , gurup II'deki hastaları % 19,9'unda ta isistoli meydana gelmi tir. Crane ve arkada larının, yaptıkları retrospektif

bir çalı mada ta isistol sıklı ı vajinal misoprostolde %48.6 oral misoprostolde %22.2, dinoproston jelde %33.0, intravenöz oksitosinde %30.2 ve spontan eyleme giren hastalarda % 23.3 olarak bulunmu tur. Aynı çalı mada kar ıla tırılan servikal olgunla ma ve do um eylemi indüksiyonu yöntemlerinden en sık dinoproston jel ile hiperstümüasyon anomalisi geli mi tir (%16.5) [92].

Tan ve ark., propess hemen oksitosin uyguladıkları 105 hastanın % 41,9'(44) una sezaryan uygulamı lardır. Yazarlar çalı malarında, induksiyon ba arısızlı mın ve ilerlemeyen travayın en sık sezaryan endikasyonu oldu unu bildirmi lerdir [ 88]. Bu yüksek sezaryan oranlarını yazarlar çalı maya aldıkları gebelerin özelliklerine ba lamı larıdır (nüllipar olu ları, diyabet gibi ek medikal hastalık mevcudiyeti vs.). Chistensen ve arkada ları ise propess ile e zamanlı oksitosin uguladıkları gurupta sezaryan oranını %16, propess ve daha sonra oksitosin ba ladıkları gurupta ise % 13 olarak yayınlamı lardır [89]. Çalı mamızda yer alan, gurup I hastaların % 27'sinde, gurup II hastaların % 37,2'sinde do um sezaryan ile gerçekle tirilmi tir. Her iki guruptada en sık sezaryan endikasyonu akut fetal distress idi. Bunun nedeni çalı mamızda uygulanan oksitosin dozunun di er iki çalı madan daha yüksek olması ile açıklayabiliriz. Bolnick ve arkada larının çalı masına benzer olarak yaptı mız çalı mada ba arısız do um indüksiyonu sezaryan endikasyonlarının çok küçük bir kısmını olu turmaktadır [93].

Calder ve arkada larının, 2008 yılında yaptıkları ve toplam 626 gebeyi içeren randomize çalı masında 308 gebeye dinoprostone, 318 gebeye misoprostol uygulamı lardır. Dinoprostone uyguladıkları gebelerin % 22'sinde, misoprostol gurub undaki gebelerin % 28'sinde do um sezaryan ile gerçekle mi tir [94]. Ee Min, ve arkada ları ise sadece dinoprostone uyguladıkları hastalarda sezaryan ile do um oranlarını % 26 olarak bildirmi lerdir [95]. Bu çalı malardan propess uygulanan hastalara belirli bir süre sonra oksitosin eklenmesinin sezaryan oranlarını arttırmadı ı sonucuna ula abiliriz.

Dinoproston ve oksitosin uygulaması plesantal dekolman riskini artırır mı ? Fontenot ve arkada larının preekleptik hastalara dinoprostone uygulayarak yaptıkları do um indüksiyonunda dekolman plesanta meydana gelme oranını % 1,9 olarak bulmu lardır [96]. Bizim çalı mamızda ise, gurup II'deki hastaların % 2,5 (4)'inde plasental dekolman oldu u görüldü. Gurup I hastalarda ise bu oran % 0,9 (2) olarak bulundu. Çalı ma gurublarımızda, bulunan gebelerin indüksiyon endikasyonlarının heteroje n olması nedeniyle iki çalı ma arasında kar ıla tırma yapılmasının do ru sonuç vermeyece ini dü ünülmekteyiz.

Calder ve arkadaşları dinoprostone uyguladıkları 303 gebenin % 20'sinde bulantı %23'ünde kusma ve % 1'inde diyare geli t i ni belirti lerdir [94]. Bizim çalı mamızda gurup I hastaların %15,3'ünde hastada bulantı, %13,8'inde hastada kusma oldu u gözlendi. Propess hemen oksitosin gurubunda ise, %18,5 hastada bulantı, % 16 hastada ise kusma meydana geldi.

Denguezli ve arkadaşları dinoproston ile do um indüksiyonu uyguladıkları gebelerde , mekonyum ile boyalı amniyos mayii oranını % 18,4 olarak rapor etmi erdir [97]. Tan ve arkadaşları sadece dinoproston uyguladıkları hastaların % 17'sinde dinoproston ve e zamanlı oksitosin uyguladıkları hastaların % 15,4'ünde mekonyum ile boyalı amniyos mayii tespit etmi erdir. Yazarlar, her iki gurup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı nı belirtmi lerdir [89]. Çalı mamızda, guruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına ra men gurup I hastaların % 6,7'sinde, gurup II hastaların ise % 16'sında mekonyum ile boyalı amniyos mayii tespit et tik.

Çalı mamızda her iki gurup arasında geli ern maternal komplikasyon oranları arasında istatistiksel bir fark bulamadık. Propess hemen oksitosin gurubundaki bir gebede postpartum ikinci saatte kanama olması nedeniyle subtotal histerektomi yapıldı.

Tan ve arkadaşları dinoproston ve dinoproston e zamanlı oksitosin uyguladıkları gurublarda ki do an bebeklerin neonatal sonuçlarının benzer oldu unu yayınlamı tır [89]. Bizim çalı mamızda da her iki gurup arasında neonatal sonuçlar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı.

## SONUÇ

Devamlı salınımlı dinoprostone ile e zamanlı oksitosin kullanılması ve dinoprostone dan sonra oksitosin başlanması uygunsuz serviksiz gebelerde aktif doğum yönetiminde alternatif olarak kullanılan efektif yöntemlerdir.

Dinoprostone ile e zamanlı oksitosin uygulaması doğum süresini pariteden başımsız anlamlı derecede kısaltmasına ve 24 saat içindeki vaginal doğum oranı propess 6 saat sonra oksitosin ile aynı olmasına rağmen ta isistoli ve hiperstimulasyon riski yüksektir. Ayrıca bu yöntemde sezaryan doğum riski belirgin derece artmıştır. Bu nedenlerden dolayı, doğum indüksiyonuna karar verilen hastalarda propess ve 6 saat sonra oksitoksin uygulanması daha güvenilir bir yoldur.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, uygunsuz serviks ile başvuran term gebeliklerin aktif doğum eylemini yönetiminde kullanılan iki protokolün etkinliğini karşılaştırmaktır.

**Metod:** Otuz yedi ve üzeri gebelik haftasındaki, uygunsuz serviksi ( Bishop skoru  $\leq 4$ ) olan gebelere, rasgele devamlı salınımlı vajinal dinoproston ile eş zamanlı yüksek doz oksitosin veya vajinal dinoproston ve altı saat sonra yüksek doz oksitosin protokolü uygulandı. Çalışmanın birincil sonucu, doğum induksiyonunun başlamasından sonraki yirmi dört saat içerisinde meydana gelen vajinal doğum oranı olarak belirlendi.

**Sonuçlar:** Toplam 365 hasta [dinoproston ve altı saat sonra oksitosin başlanan (grup II) 156 ; hasta dinoproston ile eş zamanlı yüksek doz oksitosin başlanan (grup I) 209 hasta ] çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun demografik özelliklerinin benzer olduğu bulundu. İki grup arasında 24 saat sonunda meydana gelen vajinal doğum oranları arasında fark bulunmadı ( $p=0,50$ ). Dinoproston ile eş zamanlı oksitosin grubunda induksiyon başlamasından doğuma kadar geçen ortalama süre daha kısa idi ( $10,1\pm 3,9$  saat vs.  $15,8\pm 6,3$  saat,  $p=0,00$ ). İkinci grupta bulunan elli hasta (37,2%) ve birinci grupta bulunan yirmi yedi hasta (12,9 %) sezeryan ile doğum yaptı ( $p=0,00$ ). İkinci grupta, non reaktif non fetal kalp trasesi nedeniyle sezeryan olma oranı daha fazla idi. İki grup arasında taşistoli ( grup I'de % 4,8 vs. grup II'de % 19,9 ;  $p= 0,00$ ) ve hiperstimulasyon sendromu ( grup II'de % 3,8 vs. grup I'de % 10,9 ;  $p= 0,01$ ) görülme insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Her iki grupta da maternal ve neonatal sonuçlar benzer olarak bulundu.

**Sonuç:** Devamlı salınımlı dinoprostone ile e zamanlı oksitosin kullanılması ve dinoproston dan sonra oksitosin ba lanması uygunsuz serviks e sahip gebelerin aktif do um yönetiminde alternatif olarak kullanılan efektif yöntemlerdir. Dinoproston ile e zamanlı oksitosin kullanılmasında pariteden ba ımsız olarak ortalama do um zamanı kısalır. Fakat, bu yöntemde, ta isistoli ve hiperstimulasyon riski yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Dinoproston, oksitosin, vajinal do um, ta isistoli ve hiperstimulasyon sendromu.

## SUMMARY

**Objective:** The purpose of this study was to compare the efficacy of two protocols for active management of labor at term in the presence of an unfavorable cervix.

**Methods:** Pregnancies that underwent labor induction at 37 weeks of gestation with an unfavorable cervix (Bishop score, 4) were randomly assigned to receive vaginally either a single dose of sustained-release dinoprostone with concurrent high-dose oxytocin or dinoprostone followed six hours later by high dose oxytocin. The primary outcome was the number of vaginal deliveries achieved within 24 hours of the start of labor induction.

**Results:** A total of 365 patients [ dinoprostone followed six hours later by high dose oxytocin (group I) , 156 patients; dinoprostone with concurrent high-dose oxytocin (group II), 209 patients] were enrolled. Baseline characteristics of both groups were comparable. There were no significant differences in respect of the number of vaginal deliveries within 24 h ( $p=0,50$ ). The mean time interval from starting of induction to delivery was significantly shorter in the concurrent oxytocin group ( $10,1\pm 3,9$  hours versus  $15,8\pm 6,3$  hours,  $p=0,00$ ). Fifty eight women (37,2%) in the group II delivered by cesarean section compared to twenty seven women (12,9%) in the group I ( $p=0,00$ ). There was more cesarean delivery due to the nonreassuring fetal heart rate in group I. There was a significant difference in the incidences of tachysytote (4.8% in group I versus 19,9% in group II;  $p= 0,00$ ) and hyperstimulation syndrome (3,8% in group I versus 10,9% in group II;  $p= 0,01$ ) during labor. The maternal and neonatal outcomes were similar.

**Conclusion:** Sustained-release dinoprostone with concurrent high-dose oxytocin and dinoprostone with delayed high-dose oxytocin are effective alternatives for active

management of labor with an unfavorable cervix. Concurrent administration oxytocin with dinoprostone vaginal insert significantly shortens induction to delivery times free of number of parity. But this regiment causes high rates of tachysystole and hyperstimulation syndrome.

**Key words:** Dinoprostone, oxytocin, vaginal delivery, tachysystole, and hyperstimulation syndrome.

## KAYNAKLAR

1. Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD; U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention . Births: preliminary data for 2002. Natl Vital Stat Rep. 2003 Jun 25;51(11):1-20.
2. Collins PW. Misoprostol: discovery, development, and clinical applications. Med Res Rev. 1990 Apr-Jun;10(2):149-72.
3. Sanchez-Ramos L. Induction of labor. Obstet Gynecol Clin North Am. 2005 Jun;32(2):181-200.
4. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Zumi H: Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. Semin in Perinatol 1995;19:41-45.
5. Moore TR: Patterns of human uterine contractions: implications for clinical practice. Semin in Perinatol 1995;19:64-72.
6. Olsan DM, Mijovic JE, Sadowsky DW: Control of human parturition. Semin in Perinatol 1995;19:52-53.
7. Mitchell BF, Wang S: Changes in 17 beta-20 alpha hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1377-1385.
8. Chibbar R, Hokirk R, Mitchel B: Sulfhydrylase activity for estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate in human fetal membranes/decidua around the time of parturition. J Clin Endocrinol 1986; 62:90-94.
9. Moore TR, Iams JD, Creasy RK: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. Obstet Gynecol 1994;83:517-523.
10. Lockwood CJ: Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk and preventative therapies. J Matern Fetal Medicine 1994;6:7-18.
11. Warren WB, Patrick SL, Goland RS: Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1198-1207.
12. Zhu YP, Word RA, Johnston JM: The presence of platelet activating factor binding sites in human myometrium and their role in uterine contractions. Am Obstet Gynecol

- 1992;266:1222-1228.
13. Cunningham G, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC: Willians Obstetrics. Physiology of pregnancy. 19 th Ed. Norwalk: Prentice -Hall, nc. 1993;81-246.
  14. Chiossi G, Verocchi G, Venturini P, Facchinetti F. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. J Soc Gynecol Investig. 13(3):203 -8, 2006.
  15. Danforth DN: The morphology of human cervix clinic. Obstet Gynecol: 1983;26,5,7 -13.
  16. Robert J. Sokol, Beth A. Brindley, Mitchell P. Dombrowski Anormal Do um Eyleminde Pratik Te his ve Yakla ım: James R. Scott, Philip J. Disaia, Charles B. Hammond, William N. Spelling Danforth DN,1994; sayfa 521 -561.
  17. Leppert PC. Cervikal softening, effacement and dilatation: A complex biochemical cascade. Journal of Maternal and Fetal Medicine.1992;213 -223
  18. Hertelendy F, Zakar T. Prostaglandins and the myometrium and cervix.Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.2004;70(2):207 -222.
  19. Hamid Hadi, MD Cervical Ripening and Labor Induction: Clinical Guidelines . Clinical Obstetrics And Gynecology 2000 Sep Vol.43 524-536.
  20. Jack Ludmir, MD and Harish M. Sehdev , MD Anatomy and Physiology of the Uterine Cervix, Clinical Obstetrics And Gynecology 2000 Sep Vol 43, 433 -439.
  21. Uldbjerg N, Ulmsten U, Ekman G. The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. Clin Obstet Gynecol. 1983 Mar;26(1):14-26.
  22. Hollingsworth M, Gallimore S. Evidence that cervical softening in the pregnant rat is independent of increasing uterine contractility. J. Reprod Fertil. 1981;63(2):449 -54.
  23. Leppert PC. Uterine cervical elastin in normal and abnormal mammalian gestation and parturition. PhD Thesis. Graduate School of Arts and Sciences, Columbia University. Ann Arbor, MI : University Microfilms, 1986.
  24. Kleissl HP , Van der Rset M, Naftolin F , Glorieux FH, de Leon H. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. Am J Obstet Gynecol. 1978;130:748 -753.

25. Fernando Arias , MD , PhD, Pharmacology of Oxytocin and Prostaglandins. Clinical Obstetrics And Gynecology 2000 Sep Vol 43, 455 -468.
26. Huszar G, Walsh M: A cellular view of uterine function, myometrium and cervix in Prostaglandins for cervical ripening and/or induction of labor. Edited C.Eganter - P.Husslein, Fac. Un. Ges. Austria,1988;9-32.
27. Gordon A and Calder AA:Cervical ripening. Br J Hosp Med.30,52 -60,1983.
28. Parashi S, Bonabi NB, Rashidi A. Re: Oxytocin induction of labour: a comparison of two protocols.Aust N Z J Obstet Gynaecol.2005; 45(6):540.
29. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Lirion D. Mechanical methods for induction of labor. Cochrane database Syst Rev 2003;1.
30. Calder AA: Cervical ripening in prostaglandins and their inhibitors in clinical obstetrics and gynecology Ed:Bygdeman M, Berger Gsand, Keith L. MTP press Ltd. Lancaster, Boston 154,1986.
31. Ferguson JE et al: Oxytocin-induced labor characteristics and uterine activity for induction of labor. Obstet. Gynecol 72:739-745,1988
32. Caruso A, De Santis L, Carducci B, Ferrazzani S, De Carolis S, Mancuso S. The use of prostaglandin E2 for cervical ripening in patients requiring induction of labour. J Int Med Res. May June;25(3):159-66,1997
33. Dalui R, Suri V, Ray P, Gupta I. Comparison of extraamniotic Foley catheter and intracervical prostaglandin E gel for preinduction cervical ripening.Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84(4):362-67.
34. Ulmsten U, Wingerup L, Ekman G. Local application of prostaglandin E2 for cervical ripening or induction of term labor.Clin Obstet Gynecol. 1983;26(1):95 -105.
35. Gherman RB, Browning J, O'Boyle A, Goodwin TM. Oral misoprostol vs. intravaginal prostaglandin E2 for preinduction cervical ripening. A randomized trial.J Reprod Med. 2001;46(7):641-46.
36. Friedman EA. Evolution of graphic analysis of labor. Am J Obstet Gynecol. 1978 Dec 1;132(7):824-7.
37. Calder AA: Cervical ripening in prostaglandins and their inhibitors in clinical obstetrics and gynecology Ed:Bygdeman M, Berger Gsand, Keith L. MTP press Ltd. Lancaster, Boston 154,1986.

38. Krofta L, Calda P, Zizka Z, Parizek A, Hruskova H, Kapras J. [Termination of pregnancy in the 2nd trimester using intra-amniotic administration of prostaglandins] *Ceska Gynekol.* 63(5):414-7,1998.
39. Rodney K. Edwards, MD and Douglas S. Richards, MD Preinduction Cervical Assessment *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 433 -39.
40. Blumenthal PD, Ramanauskas R. Randomized trial of Dilapan and Laminaria as cervical ripening agents before induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1990 Mar;75(3 Pt 1):365-8.
41. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000451.
42. Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003250.
43. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002862.
44. Sellers SM, Mitchell MD, Anderson AB, Turnbull AC. The relation between the release of prostaglandins at amniotomy and the subsequent onset of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Dec;88(12):1211-6.
45. A multicentre randomised trial of amniotomy in spontaneous first labour at term. The UK Amniotomy Group. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Apr;101(4):307-9.
46. St Onge RD, Connors GT. Preinduction cervical ripening: a comparison of intracervical prostaglandin E2 gel versus the Foley catheter. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Feb;172(2 Pt 1):687-90.
47. Chung JH, Huang WH, Rumney PJ, Garite TJ, Nageotte MP. A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol-Foley catheter for labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct;189(4):1031-5.

48. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001233.
49. Perry KG Jr, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jun;178(6):1333-40.
50. Atad J, Hallak M, Ben-David Y, Auslender R, Abramovici H. Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jan;104(1):29-32.
51. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1039-44.
52. Mullin PM, House M, Paul RH, Wing DA. A comparison of vaginally administered misoprostol with extra-amniotic saline solution infusion for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):847-52.
53. Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam SS. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997 Apr;23(2):171-7.
54. Theobald GW, Graham A, Campbell J. The use of posterior pituitary extracts in physiological amounts in obstetrics. *Br Med J.* 1948; (2): 123-125
55. Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem.* 1953 Dec;205(2):949-57
56. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1;150(3):225-8.

57. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1):111-6.
58. ACOG technical bulletin. Induction of labor. Number 217--December 1995 (replaces no. 157, July 1991). American College of Obstetricians Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 Apr;53(1):65-72.
59. Crane JM, Young DC, Meta-analysis of low-dose versus high-dose oxytocin for labor induction. *J Soc Obstet Gynecol Can.* 1988; 20:1215 -1223.
60. Willcourt RJ, Pager D, Wendel J, Hale RW. Induction of labor with pulsatile oxytocin by a computer-controlled pump. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Feb;170(2):603-8.
61. Sanchez-Ramos L, Hsieh E, Pharmacological methods for cervical ripening and labor induction. *Current Women's Health Reports* 2003;3:55 - 60.
62. De Ruyter J, Prostaglandines and Eicosanoids. *Principles of Drug Action*, Fall, p: 112 - 116;2002.
63. Katzung BG, Basic and clinical pharmacology. p803-815. Appleton & Lange, 1995.
64. Speroff L, Glass R, Kase NG *Clinical Gynecological Endocrinology and infertility*. Sixth edition, Baltimore, p351,378,492. 1994.
65. Anwer K. Epidermal growth factor increases phosphoinositide turnover and intracellular free calcium in an immortalized human myometrial cell line independent of the arachidonic acid metabolic pathway. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:676 -81
66. 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.
67. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 1995 Apr;35(4):384-9.
68. ACOG Committee Opinion. American College of Obstetrician and Gynecologist.

- ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101(5 Pt 1):1049-50.
69. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr;89(4):633-42.
70. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Sep;177(3):612-8.
71. Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I, Kaunitz AM. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Aug;177(2):364-9.
72. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May;180(5):1155-60.
73. Lyrenas S, Clason I, Ulmsten U. In vivo controlled release of PGE2 from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour. *BJOG.* 2001 Feb;108(2):169-78.
74. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Mar;166(3):830-4.
75. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, Yonekura ML. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol.* 1992 Mar;79(3):374-9.
76. Witter FR, Mercer BM. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert

- for cervical ripening at term. The Prostaglandin E2 insert Study Group. *J Matern Fetal Med.* 1996 Mar-Apr;5(2):64-9.
77. Rayburn WF, Lightfoot SA, Newlant JR. A model for investigating microscopic changes induced by prostaglandin E2 in term cervix. *J Matern Fetal Invest.* 1994; 4; 137-140.
78. Papageorgiou I, Minaretzis D, Tsionou C, Michalas S. Late midtrimester medical pregnancy terminations: three different procedures with prostaglandin F2 alpha and laminaria tents. *Prostaglandins.* 1991 May;41(5):487-93.
79. Frydman R, Lelaidier C, Baton-Saint-Mleux C, Fernandez H, Vial M, Bourget P. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol.* 1992 Dec;80(6):972-5.
80. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002865.
81. McLennan AH. The role of the hormone relaxin in human reproduction and pelvic girdle relaxation. *Scand J Rheumatol.* 1991; 88(supp); 7-15.
82. Bell RJ, Permezel M, MacLennan A, Hughes C, Healy D, Brennecke S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening. *Obstet Gynecol.* 1993 Sep;82(3):328-33.
83. Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1755-66.
84. Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep;104(9):1054-7.
85. Trachtman H, Futterweit S, Garg P, Reddy K, Singhal PC. Nitric oxide stimulates the

- activity of a 72-kDa neutral matrix metalloproteinase in cultured rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Jan 26;218(3):704-8.
86. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003392.
87. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol.* 2000 Nov;96(5 Pt 1):671-7.
88. Christensen FC, Tehranifar M, Gonzalez JL, Qualls CR, Rappaport VJ, Rayburn WF. Randomized trial of concurrent oxytocin with a sustained-release dinoprostone vaginal insert for labor induction at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan;186(1):61-5.
89. Tan PC, Valiapan SD, Tay PY, Omar SZ. Concurrent oxytocin with dinoprostone pessary versus dinoprostone pessary in labour induction of nulliparas with an unfavourable cervix: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG.* 2007 Jul;114(7):824-32. Epub 2007 May 16.
90. Mc Namara H, Koufogianis A, Benjamin A. Safety and effectiveness of Cervidil for cervical ripening. Canadian phase IV open label study. 55th annual meeting of Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada (SGOC), June 25 - 29 1999 Ottawa, Ontario.
91. Coleman FH, Rayburn WF, Burks LS, Farmer KC, Larson JD, Turnbull GL. Patterns of uterine activity. Using oxytocin after intracervical PGE<sub>2</sub>. *J Reprod Med.* 1997 Jan;42(1):44-8.
92. Crane JM, Young DC, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D. Excessive uterine activity accompanying induced labor. *Obstet Gynecol.* 2001 Jun;97(6):926-31
93. Bolnick JM, Velazquez MD, Gonzalez JL, Rappaport VJ, McIlwain-Dunivan G, Rayburn WF. Randomized trial between two active labor management protocols in the presence of an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):124-8.

94. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1279-88.
95. Ee Min KHO, Lynn SADLER, Lesley McCOWAN. Induction of labour: A comparison between controlled-release dinoprostone vaginal pessary (Cervidil®) and dinoprostone intravaginal gel (Prostin E2®). *ANZOG*. 2008;48: 473-477.
96. Fontenot MT, Lewis DF, Barton CB, Jones EM, Moore JA, Evans AT. Abruption placentae associated with misoprostol use in women with preeclampsia. *J Reprod Med*. 2005 Sep;50(9):653-8.
97. Denguezli W, Trimech A, Haddad A, Hajjaji A, Saidani Z, Faleh R, Sakouhi M. Efficacy and safety of six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Aug; 276(2):119-24.