

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**

Klinik Şefi:DOÇ.DR AKTUĞ ERTEKİN

**SERVİKAL
OLGUNLAŞMA AMACI
İLE UYGULANAN
PROSTAGLANDİN E2
TEDAVİSİNDE BAŞARIYI
BELİRLEYEN
FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR.HAMDULLAH SÖZEN
İstanbul-2011**

ÖNSÖZ

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan Başhekimimiz Doç.Dr. Sayın Ayşenur CELAYİR'e, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan kıymetli hocam Doç.Dr. Sayın Aktuğ ERTEKİN'e, klinik şeflerimiz Prof.Dr. Sayın Ateş KARATEKE'ye, Op.Dr. Sayın Sadiye EREN'e, Op.Dr. Sayın Mehmet ULUDOĞAN'a, Op.Dr Sayın Vedat DAYICIOĞLU'na teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince ve tez çalışmamda yardım ve önerilerini esirgemeyen Op.Dr. Sayın Oya DEMİRCİ'ye, ve diğer başasistanlarıma, uzmanlarıma, tüm sevgili asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Beni büyütüp yetiştiren değerli anne ve babama, her konuda bana destek olan değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Hamdullah SÖZEN

İÇİNDEKİLER

1-GENEL BİLGİLER.....	4
2-MATERYAL-METOD.....	34
3- BULGULAR.....	37
4-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
6-KAYNAKLAR.....	56

ÖZET

Amaç: Doğum indüksiyonunun endike olduğu hastalarda, servikal olgunlaşma amacı ile uygulanan prostaglandin E2'nin başarısında etkili olabilecek faktörleri ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya fetal kardiyak aktivitesi (+), Bishop skoru 3'ün altında, baş prezentasyonu, reaktif nonstres testi (NST) olan ve aktif kontraksiyonu olmayan gebeler dahil edilmiştir. Servikal olgunlaştırma metodu olarak 10 mg dinoproston yavaş salınlımlı ovül kullanıldı. Servikal muayenede Bishop skoru 5'in üzerine çıkan hastalar tedavinin başarılı olduğu, 5 in altında kalanlar ise tedavinin başarısız olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, vajinal pH, ilk kontraksiyonun ortaya çıkma zamanı, aktif kontraksiyonların ortaya çıkma zamanı, fetal ağırlık, fetal karın çevresi (AC) ve biparietal çap (BPD) karşılaştırıldı ve bu faktörlerin servikal olgunlaştırma metodu olarak uygulanan 10 mg dinoproston yavaş salınlımlı ovülün başarısı üzerine etkili olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Maternal yaş, parite, son adet tarihi esas alınarak hesaplanan gebelik günü, fetal BPD, AC ölçümlerinin başarıyı belirlemede etkin olmadığı (p:0.54; p:0.06; p:0.11; p:0.123; p:0.127) ancak gebelik sayısı, servikal dilatasyon, efasman, vaginal pH, ilk kontraksiyonun başlaması için geçen süre, etkin kontraksiyonların başlaması için geçen süre ve fetal ağırlığın başarıyı belirlemede etkin olduğu gösterilmiştir (p:0.017; p:0.021; p:0.007; p<0.01; p<0.01; p<0.01; p:0.046).

Sonuç: 10 mg yavaş salınlımlı dinoproston tedavisi öncesi obstetrik anamnez, fizik muayene ve ultrasonografik inceleme ile hastaların tedaviye muhtemel yanıtları anlaşılabilir. Gebelik sayısı yüksek olanlarda, servikal dilatasyon ve servikal efasmanı fazla olanlarda, ilk ve etkin kontraksiyonların erken çıkması halinde, vajen pH'sı yüksek kişilerde, 10 mg yavaş salınlımlı dinoproston vajinal ovül ile elde edilen başarı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Doğum; indüksiyon; Prostaglandin E2; dinoproston; serviks; olgunlaşma.

ABSTRACT

Objective: To reveal the factors that may influence the success of prostaglandin E2 treatment applied for cervical ripening when induction of labor was indicated.

Materials and methods: Pregnant women with fetal cardiac activity, Bishop score of under 3, cephalic presentation, reactive nonstress test (NST) and without any active contractions were included. Controlled release ovules containing 10 mg dinoprostone were used for cervical ripening. Bishop score of greater than 5 was defined as successful treatment group and lesser than 5 was identified as the group of failed treatment. Age, gravida, parity, vaginal pH, time to the first contraction and time to the active contractions, fetal weight, fetal abdominal circumference (AC) and biparietal diameter (BPD) were compared between the two groups and assessed whether these factors influence the success of the dinoprostone treatment.

Results: While maternal age, parity, gestational day calculated on the basis of last menstrual period, fetal BPD, AC measurements were not significant in determining the success ($p:0.54$; $p:0.06$; $p:0.11$; $p:0.123$; $p:0.127$); gravida, cervical dilation and effacement, vaginal pH, time to the first contraction and time to the active contractions, fetal weight were significant in determining the success of treatment ($p:0.017$; $p:0.021$; $p:0.007$; $p<0.01$; $p<0.01$; $p<0.01$; $p:0.046$)

Conclusion: Prior to treatment with controlled release ovules containing 10 mg dinoprostone, obstetric history, physical and ultrasonographic examination of patients may predict treatment responses. Patients with higher number of pregnancies, greater cervical dilation, effacement, higher vaginal pH and early appearance of first and effective contractions may increase treatment success.

Key Words: Labor; induction; prostaglandin E2; dinoprostone; cervix; ripening

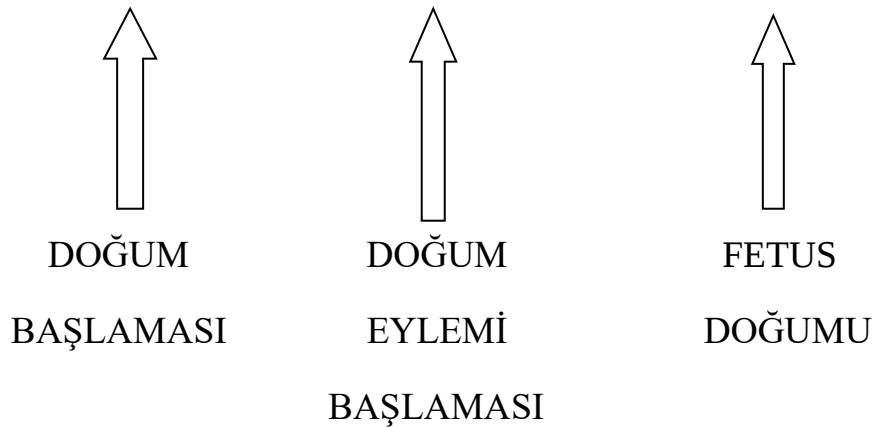
GENEL BİLGİLER

Gebelik ortalama 280 gün süren ve fetal , maternal yapılarda bir dizi fizyolojik değişimin olduğu bir süreci içermektedir. Gebelik ve doğumu düzenleyen fizyolojik süreçler halen yoğun bir şekilde araştırılmakta ve tanımlanmaya devam etmektedir.

Doğum, bebeğin dünyaya gelmesi için hem uterus,hem de serviksin fonksiyonunda çok sayıda değişikliği gerektirir. Bu değişikliklere hem anne hem de fetustan gelen bir dizi endokrin ve parakrin sinyaller neden olur. Gebelikte myometriyum ve servikte meydana gelen ana fizyolojik değişikliklere karşılık gelen doğum, üst üste binen 4 uterin evreye bölünür.

Tablo 1:Doğumun evreleri ve uterin cevap

1.EVRE SESSİZLİK	2.EVRE AKTİVASYON	3.EVRE UYARILMA	4.EVRE İNVOLUSYON
Doğuma Giriş	Doğum eylemine hazırlık	Doğum Eyleminin süreçleri	Doğuranın İyileşmesi
Kontraktıl cevapsızlık dönemi	Travaya hazırlık,servikal olgunlaşma	Uterin kontraksiyon, servikal açılma (Aktif travay)	Uterin İnvolusyon Servikal onarım



1-DOĞUMUN BİRİNCİ EVRESİ

İmplantasyon öncesinde başlamış olan , belirgin derecede etkin myometrial sessizlik dönemi mevcuttur. Myometrial düz kaslarda sessizlik ile karakterize olan bu dönemde serviks yapısal bütünlüğü de korunmuştur. Myometriyum, kasılmaya olan doğal eğiliminden uzak tutulmakta ve uterin kas doğal uyarılara yanıtsız duruma gelir. Bu evredeki myometrial yanıtsızlık gebeliğin sonuna kadar devam eder. Bu dönemde bazı myometrial kontraksiyonlar saptansa da ,bunlar servikal açılmaya neden olmaz. Bu kontraksiyonlar önceden tahmin edilemeyen şekilde düşük şiddette ve kısa sürelidir.Özellikle multiparlarda daha sık gözlenir. Doğumun birinci evresinde serviks dokusunda damarlanma artışı stromal hipertrofi,glanduler hipertrofi, hiperplazi ve ekstrasellüler matrikste olan yapısal değişiklikler sonucu servikal yumuşama meydana gelir.[1-3]. Ekstrasellüler matrikste esas değişiklik servikste ki kollajen çözünürlüğünün değişmesi ile meydana gelir[4]. Bu çözünürlüğün değişmesi kollajenin yapısındaki üçlü sarmalların çapraz bağlarının sayısında değişme sonucu meydana gelir.

2-DOĞUMUN İKİNCİ EVRESİ

Uterusun birinci evresinde meydana gelen uterin sakinlik uyanma evresi olan ikinci dönemi izler. Gebeliğin son 6-8 haftasını içeren bu dönemde ilerleyici uterin değişiklikler meydana gelir. İkinci evrede myometrial ve servikal değişikliklerde hata oluşması gecikmiş doğum yada erken doğuma neden olabilir. Myometriumda doğum kontraksiyonlarına hazırlanmak için birtakım değişiklikler meydana gelir. Bu dönemde myometrial oksitosin reseptörleri,gap junction proteinlerinin sayıları belirgin şekilde artar[5]. Bunun dışında istmusta alt uterin segment oluşumu bu dönemde meydana gelmiştir. Servikste ise kapsamlı bir yeniden yapılanma meydana gelmelidir. Bu dönemde meydana gelen servikal yumuşama doğumun üçüncü evresinde güçlü uterin kontraksiyonların meydana getirdiği dilatasyonla sonuçlanır. Sonuç olarak servikal bağ dokusu değişiklikleri meydana gelir bu durum servikal olgunlaşma olarak adlandırılır. Bu

geçiş süresince , matriksteki proteoglikanlar ve glikozaminoglikanların toplam miktarı ve kompozisyonu değişir.

3-DOĞUMUN ÜÇÜNCÜ EVRESİ

Doğumun üçüncü evresi servikte ilerleyici açılma ve doğuma neden olan kontraksiyonların olduğu aktif eylemle eş anlamlıdır. Klinik olarak üçüncü evre 3 bölüme ayrılır.

1-Doğum eyleminin ilk evresi:Yeteri yoğunlukta ve sıklıkta uterin kontraksiyonlarla başlar servikal incelme oluşana kadar sürer bu evre serviksin tam açılıp fetal başın geçişine izin verecek şekle gelmesiyle son bulur.

2-Doğum eyleminin ikinci evresi:Serviks tam açıkken başlar ve fetus doğunca sona erer.

3-Doğum eyleminin üçüncü evresi:Fetusun atılımından hemen sonra başlar plasenta ve zarların atılımıyla son bulur.

4-DOĞUMUN DÖRDÜNCÜ EVRESİ

Myometriyum doğumdan sonra belli bir süre kontrakte olarak kalmaya devam etmelidir. Bu şekilde ciddi postpartum kanamalar önlenebilir. Uterus involusyonunun sağlanması , laktogenezin başlaması bu dönemde meydana gelen değişiklikler olup ovulasyonun yeniden başlaması sonraki gebelik için hazır olunduğunun işaretidir. Bu genellikle doğumdan sonraki 4-6 hafta içinde meydana gelir. Bu süre annenin süt verme yoğunluğuna bağlı olarak değişebilir.

SERVİKSİN ANATOMİK YAPISI

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

SERVİKS HİSTOLOJİSİ

Serviksin stroması predominant olarak ekstraselüler bağ doku matriksinden oluşmuştur. Tip I, III ve az miktarda tip IV kollajen içerir[6] . Doğumda servikal değişiklikler için önemli olan serviks komponentleri, ekstrasellüler matriks ve temel yapı maddesi içinde olan glikozaminoglikanlar, dermatan sülfat ve hyaluronik asiddir. Elastik liflerin fonksiyonel proteini olan elastin servikte fizyolojik miktarlarda bulunur. Elastik lifler, kollajen lif demetleri arasında internal os'tan eksternal os'a uzanan hatta paralel seyreder. Bunlar diğer dokulardaki elastik liflere göre çok daha incedir. İnternal os seviyesinde elastin/kollajen oranı en yüksektir. En fazla düz kasa hemen internal os altındaki bölgede rastlanır ve bunun miktarı eksternal osa doğru azalarak kaybolur[7] . Servikte düz kas miktarı tüm uterusu oranla en az olup en fazla %20 sini oluşturur. Kas fibrilleri serviksin periferinde bulunur ve düzensiz dizilmişlerdir.

DOĞUM ÖNCESİ VE DOĞUMDA SERVİKAL DEĞİŞİKLİKLER

Doğumdan önceki son 4 haftada doğumu hazırlayan uterin aktivite ve doğumu başlatan değişiklikler artar. Doğum yapmamış bir kadında servikal kanal ve serviksin bütünlüğü doğum öncesi döneme kadar genellikle önceki yapısını korur. Doğum öncesi dönemde serviksin morfolojisinde önemli değişiklikler

başlar. Serviksin efasmanı ve dilatasyonunun ilk kanıtı servikal kanalın kısalmasıdır ki bu daha çok serviksin üst kısımlarının kaybı sonucudur. Bu işlem yukarıdan aşağıya doğru olur. En alt bölüm en geç etkilenir. Nulliparlarda doğumun başlangıcında serviks yaklaşık %50 efasedir ve 2-3 cm dilatedir. Kolay kolay dilate edilemez. Doğumun ilerlemesi ile efasman ve dilatasyon normal bir şekilde senkronize olarak gider. 5-6 cm dilatasyona ulaşıldığında serviks genellikle çok incedir ve klinik olarak “tamamen efase olmuş” olarak tanımlanır. Ancak daha ileri değişikliklere ihtiyaç vardır. Çünkü bu zamanda forse dilatasyon değişmez bir şekilde dilatasyonla sonuçlanır. Eğer hasta kendi haline bırakılırsa hasar olmaksızın tam bir dilatasyon oluşur. Multipar kadınlarda, dilatasyon ve efasman oluşması daha farklıdır. Doğum öncesi dönemde servikal kanal hafif bir şekilde kısalır. Serviks incelemeden önce 2-3 cm dilatedir. Gerçek doğum başladığında efasman dilatasyon 4-5 cm oluncaya kadar yavaş ilerler. Daha sonra dilatasyon ve efasman senkronize olarak ilerler [8] [9] .

PUERPERIUMDA SERVİKAL DEĞİŞİKLİKLER

Plasentanın halasından sonra serviks oldukça fazla yumuşak ve sarkıktır. Yoğun bir şekilde paketlenmiş bağ dokusu yerine kollajen fibrilleri sayıca azalmış ve fibriller birbirinden oldukça ayrılmış gibi görünür. İlerleyen günlerde serviks, şeklini yeniden kazanmaya başlar, kanal gittikçe daralır ve duvarı daha dirençli hale gelir. Kanal doğumdan sonra ilk 2 gün yalnızca iki parmağın girmesine izin verir. Bir hafta içinde, serviks yalnız bir parmağın güçlükle girebilecek şekilde yeterli rezistansı yeniden kazanır. Bir ay içinde serviks pratik olarak gebe olmayan durumunu kazanır[8] [9].

OLGUNLAŞMA SÜRECİNDE SERVİKS

Gebelik dönemi dışında serviksin %80 su içerir. Kollajen en yoğun yer kaplayan moleküldür. Kollajen kuru maddenin %85'ini oluşturur [10]. Servikal olgunlaşma esnasında inaktif zimojenlerin ve diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile kollajenazın sentezi olmaya başlar. Kollajenin temel yapısı kollajenaz ve serviksteği diğer spesifik proteazlar sayesinde. Katepsinler gibi spesifik olmayan diğer bazı enzimlerle yıkılan kollajen parçaları daha fazla bölünür. Klinik ve deneysel çalışmalar servikal olgunlaşmada glikozaminoglikanların önemini desteklemektedir. Dermatan sülfat, kondroidin sülfat ve hyaluronik asit'in serviksteği konsantrasyonları kadınlarda gebeliklerin önemli bir kısmında değişmeden kalır. Ancak terme yakın dönemde dermatan sülfat azalırken hyaluronik asit konsantrasyonu gebe olmayan döneme göre %6'dan %33'e yükselir. Hyaluronik asitte artış ve onunla ilişkili olan yüksek sıvı içeriği yapısal elementlerin daha fazla ayrılmasını sağlar. Gebeliğin sonunda, servikal dermatan içeriğinin orantılı azalması ile kollajen yıkılır ve servikal matriksin yapısı bozulur. Serviks hyaluronik asit ve sıvı içeriğinin artışına bağlı olarak şişer ve yumuşar. Daha sonra olgunlaşmış serviksin yumuşak, frajil yapısı gelişir. Dermatan ile kondroidin sülfat oranında azalma ve kollajenin azalması serviksin esnekliğini ve genişleme kabiliyetini çabuklaştırır. Servikal olgunlaşma olurken eş zamanlı olarak myometriumdaki doğumun başlangıcının hücrese kanıtları vardır. Örneğin östrojen ve oksitosin reseptörlerinin sentezi, gap junctionların oluşumu, hücrese artış gibi olaylar oluşmaktadır ve bunlar zamanı geldiğinde düzenli ağrıların oluşmasını sağlarlar [11]. Endojen veya ekzojen oksitosinin myometriyal dokuya etkisi reseptör sayısı ile doğru orantılıdır. Ortamda oksitosin olması ve bu oksitosinin bu reseptörlere bağlanması doza bağlı olarak hücre dışına kalsiyum atılımını durdurur ve hücre dışından ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum geçişine neden olur. Oksitosinin desidüadaki reseptörlerine bağlanması sonucunda desidüal dokuda prostaglandin yapımını uyardığı tahmin edilmektedir. Bu prostaglandinlerin uterus

kontraksiyonlarının uyarılmasında tetikleyici rol oynadığı tahmin edilmektedir[12].

Myometriyal hücrelerin kontraksiyonunda en önemli faktör serbest kalsiyum konsantrasyonunun artışı ve hücre fonksiyonlarının önemli bir mediatörü olan siklik AMP (cAMP)'nin azalmasıdır [13] [12]. İstirahat anında kalsiyum kanalları yolu ile dışarı atıldığı ve hücre içinde iyi gelişmiş olan sarkoplazmik retikulumlarda depolandığı için serbest kalsiyum miktarı azdır. Prostaglandinlerin myometriyal hücrelerdeki reseptörlerine bağlanması sonucunda başlayan bir dizi enzimatik reaksiyonun hücre sitoplazmasında serbest kalsiyum artışı ile sonuçlandığı bilinmektedir. Hücre sitoplazmasında serbest kalsiyum artışına bağlı olarak aktive olan enzimler sonuç olarak miyozin molekülünün fosforilasyonunu sağlarlar. Fosforilasyona uğrayan miyozin aktin ile birleşerek kontraksiyonu gerçekleştirirler. Kontraksiyonun durdurulmasında kalsiyumun hücre dışına atılması ve sarkoplazmik retikulum içinde depolanması etkili olmaktadır. Sitoplazmada cAMP artması sonucunda gelişen bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda hücre içinden kalsiyumun dışarı atılması, kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içinde depolanması ve miyozinin fosforilasyonunu sağlayan enzimin bloke edilmesi sonucunda kontraksiyon durmaktadır [13]. Prostaglandinlerin etkisi prostaglandin E2'nin intraaortik infüzyonu ve PGF2 α ve PGE2 intraservikal uygulanması ile gösterilmiştir. PGE2'nin intraservikal uygulanmasının doğumdan önceki dönemde servikte oluşan değişikliklere benzer şekilde servikal yumuşama ve ultrastrüktürel değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir [14] [11] [15]. Serviks düz kasının kontraktilitesi, prostaglandinlerden etkilenir. Relaksin ve progesteron invitro olarak myometriyum ve serviks kasılmasını azaltır. Bu yüzden relaksin erken bir gebeliği desteklemede progesteronla paralel bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Saf relaksinin kadınlara lokal uygulamasının servikal dilatasyonu artırıcı etki yaptığı gösterilmiştir [14] [11]. Servikal dokunun prostaglandinleri sentez ettiği kesin olarak gösterilmiştir[11]. Servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılan

farmakolojik, mekanik ve kimyasal stimölüsler prostaglandinlerin amniyotik sıvı konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır. Servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılan çeşitli tekniklerin etkilerini prostaglandinler sayesinde yaptıkları gösterilmiştir.

SERVİKAL DEĞERLENDİRME

Serviksin tanımlanması ve bazı değişkenler kullanılarak skorlanması hangi gebelerin başarılı ve güvenli bir şekilde indüksiyon alabileceğini ve doğum süresinin tahmini için kullanılmaktadır. Servikal değerlendirme yapan metodlar, hastaları çeşitli değişkenlere göre uygun ve uygun olmayan serviksler olarak sınıflandırmışlardır[16] .

Günümüzde en sık kullanılan skortlama sistemi Bishop skoru'dur. Bu sistem ve modifikasyonları serviksin olgunluğunu; dilatasyonun ölçümü, efasman, yoğunluk, serviksin pozisyonu ve gelen kısmın (baş veya makat) seviyesini kullanarak hesaplamışlardır[16] .

Tablo 2:Bishop skortlama sistemi

SKOR	AÇIKLIK (CM)	SİLİNME (%)	SEVİYE	SERVİKS KIVAMI	SERVİKS POZİSYONU
0	KAPALI	0-30	-3	SERT	ARKADA
1	1-2	40-50	-2	ORTA	ORTADA
2	3-4	60-70	-1	YUMUŞAK	ÖNDE
3	≥5	≥80	+1,+2	-	-

Total servikal skor 8 veya daha fazla ise doğum başarılı bir şekilde indüklenebilir. Olgunlaşmış veya uygun serviks %50'si efase, yumuşamış, 2cm veya daha fazla dilate, ön pozisyonda, pelviste verteks angaje olmuş demektir.

Uygun servikse kıyasla servikal skoru zayıf gebelerde indüksiyonlarda başarısızlık, uzamış doğum eylemi, sezaryen oranı artışı ve maternal fetal morbidite artışı görülmektedir[17] .

Açıklığın skorlamada en etkili faktör olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada silinme kıvam prezente olan kısmın seviyesinin orta derecede etkili faktör olduğu serviksin pozisyonu ise en az etkili faktör olduğu tanımlanmıştır. [16].

Burnett, modifiye Bishop skorunu tanımlamıştır (Tablo 3). Bu sistemde Bishop'un 5 parametresinin hepsine en yüksek skor olarak 2 verilmiş, böylece total maksimum skor 10 olmuş ve efasman yüzde olarak değil uzunluk (cm) olarak belirtilmiştir [18] . Burnett, bu skalaya göre; 9 yada 10'un üzerinde puan alan gebelerin çoğu 2 saatte olmak üzere 4 saat içinde; 6-8 arasında puan alan gebelerin % 90'nın da 6 saat içinde doğum yaptığını saptamıştır. Altıdan daha az puan alan gebelerin sonuçlarını ise öngörülemez olarak bulmuştur.

Tablo 3:Burnett skorlama sistemi

SKOR	AÇIKLIK (CM)	SİLİNME (CM)	SEVİYE	SERVİKS KIVAMI	SERVİKS POZİSYONU
0	<1.5	>1.5	-2	SERT	ARKADA
1	1.5-3	0.5-1.5	-1	ORTA	ORTADA
2	>3	<0.5	≥0	YUMUŞAK	ÖNDE

Modifiye skorlama sistemleri gelişse de en etkili skorlama sisteminin halen Bishop skorlama sistemi olduğu kabul edilmektedir [19] .

Son yıllarda servikal özelliklerin ultrasonografik yöntem ile değerlendirilmesi düşünülmüş. Bu hususta 1986'da O'Leary ve Ferrell ultrasonografik skorlama sistemi oluşturmuşlar ve bunu Bishop skoru ile

karşılaştırmışlardır. Bu sistemde serviksin uzunluğu, dilatasyonu alt uterin segmentin kalınlık ve konturu ve prezente olan kısmın seviyesi kategorileri kullanılmıştır. Bishop skorlamaya göre herhangi bir üstünlükleri olmadığı görülmüştür. Crane ve arkadaşları O' Leary yi destekler bir şekilde servikal uzunluğun sonografik olarak ölçülmesinin Bishop skorunun kullanımından üstün olmadığını saptamışlardır [20] .Yine bu konuda yapılan en son çalışma Hartfield ve arkadaşları tarafından tamamlanmış olup transvajinal olarak servikal uzunluğun ölçüldüğü ve indüksiyon başarısını öngörmeyi amaçlayan 20 çalışmanın meta analizini yapmışlardır. Çalışmaların heterojenitesi sebebiyle tatmin edici bir sonuç alınamamıştır[21].

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA ENDİKASYONLARI

Doğum eyleminin gerçekleşebilmesi için mutlaka uygun yapıda bir serviksin bulunması gerekmektedir. Bu amaçla belirli durumlarda servikal olgunlaştırma dediğimiz serviksin uygun pozisyon ve değişimi ile sonuçlanan işlemlere gereksinim bulunmaktadır.

- 1-Intrauterin gelişme kısıtlılığı**
- 2-Preeklampsi**
- 3-Erken membran rüptürü**
- 4-Korioamnionit**
- 5-Mort de fetus**
- 6-Anneye bağlı doğumun indüklenmesini gerektiren kronik hastalıklar**
- 7-Postterm gebelik**
- 8-Abortuslar(Missed,inkomplet,Elektif**
- 9-Trofoblastik hastalıklar**

Yapılacak olan doğum indüksiyonunun başarısı servikal olgunlaşmanın başarılı bir şekilde sağlanması ile ilişkilidir.Yeterli servikal olgunlaşma sağlanamazsa oksitosin infüzyonu başarı ile uygulansa dahi doğum eylemi başarılı bir şekilde yönetilemez. Yeterli servikal olgunlaşma sağlanmadan oksitosin indüksiyonuna başlanması sezeryan oranlarını ve morbiditeyi artırdığı yapılan çalışmalarda görülmüştür [22].

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA KONTRENDİKASYONLARI

Servikal olgunlaştırma birçok durumda annenin ve fetusun gereksiz yere sıkıntıya girmesine yol açabilir. Bu gibi durumlarda herhangi bir servikal olgunlaştırma yöntemi uygulanmamalıdır.

- 1-Plasenta previa
- 2-Vasa previa
- 3-Situs anomalileri
- 4-Kordon prolapsusu
- 5-Sefalopelvik uyumsuzluk
- 6-Aktif genital herpes
- 7-Kullanılan ajana karşı allerjik hassasiyet
- 8-Daha önce uygulanmış olan klasik uterin insizyon
- 9-Geniş myomektomi operasyonu öyküsü
- 10-Geçirilmiş metroplasti operasyonu öyküsü
- 11-Astım (Prostoglandin içeren araçlarda)
- 12-Glokom veya artmış göz içi basıncı (Prostoglandin içeren araçlarda)

Yukarıda sayılan sebepler servikal olgunlaştırma için kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir . Multipl gebelik, polihidroamnios, anormal fetal kalp atımı, ciddi hipertansiyon, grand multiparite, maternal kalp hastalığı, alt segment uterus kesisi olması gibi özel durumlarda kontrendikasyon

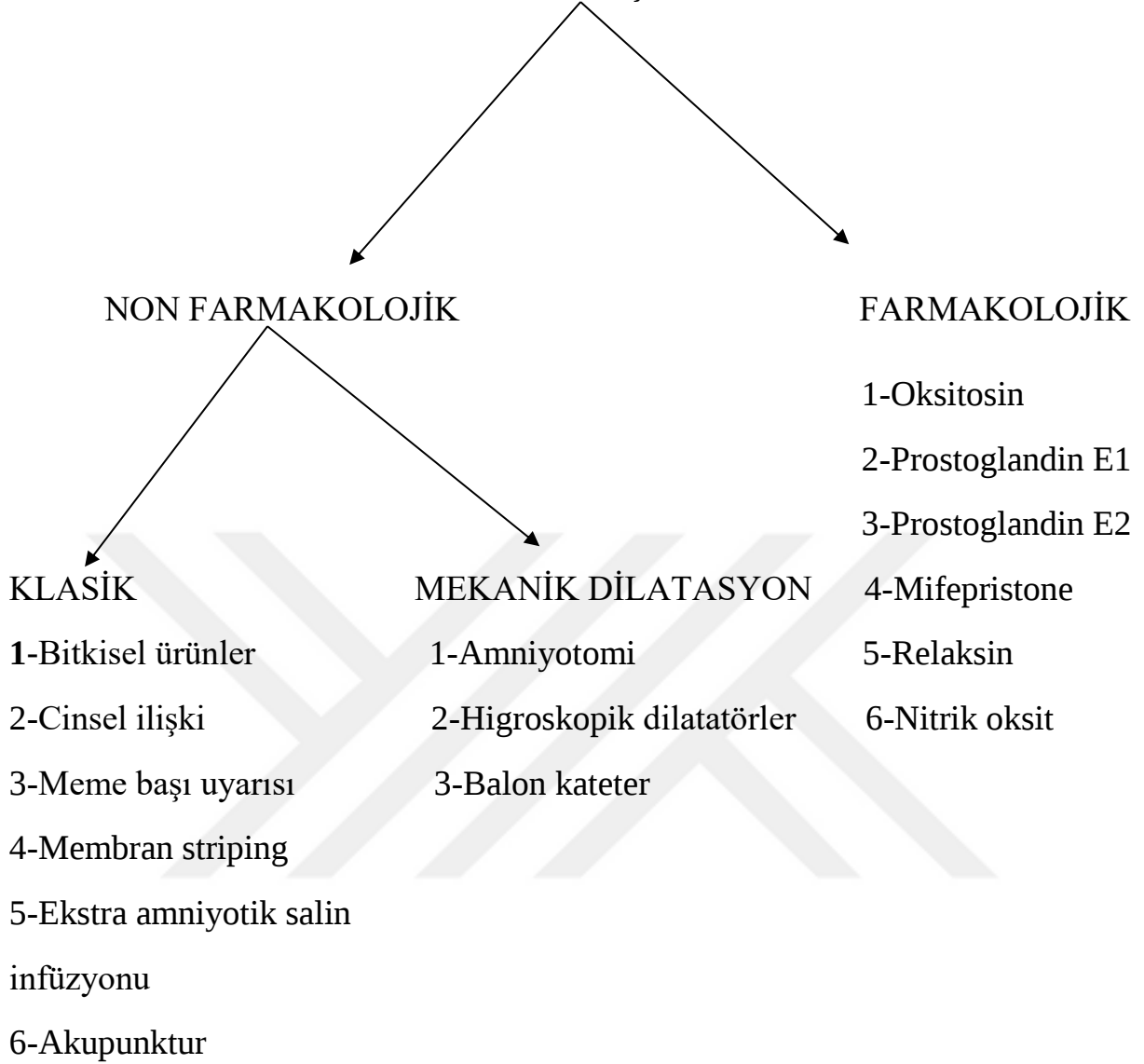
yoktur. Fakat bu tür hastalara servikal olgunlaştırma uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır.

Doğum indüksiyonu gerektiğinde, gebelerin birçoğunda serviks uygun değildir. Başarısız indüksiyon denemesi oranları servikal uygunluk veya Bishop puanı azaldığında artmaktadır. Bu nedenle, serviksi olgunlaştıran çeşitli yöntemler üzerine bir takım araştırmalar yapılmıştır. Bu teknikler birçok olguda uterin kontraksiyonların sıklığını ve amplitüdünü de uyarır. Bu yüzden doğum indüksiyonunda da kullanılabilirler.

DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU VE SERVİKAL OLGUNLAŞMA METODLARI

Doğum eylemi öncesi servikal olgunlaştırma ile ilgili yöntemler farmakolojik ve non farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Non farmakolojik yöntemlerin içerisinde mekanik dilatasyon yöntemleri ve klasik (fazla uygulanmayan tarihsel yeri olan) yöntemler bulunmaktadır.

SERVİKAL OLGUNLAŞMA YÖNTEMLERİ



SERVİKAL OLGUNLAŞMADA

NON - FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

A)-KLASİK YÖNTEMLER

1-)BİTKİSEL ÜRÜNLER

Mavi ve siyah cohosh , ahududu yaprakları ve akşam çuhaçiçeği yağı tarihte sıklıkla kullanılmış olan bitkisel servikal olgunlaşma preparatlarıdır. Bu bitkiler

uterotonik olarak kullanılmışlardır[23] [24] . Dünya çapında halen belirli coğrafyalarda kullanılmaktadır.

2-)CİNSEL İLİŞKİ

Cinsel ilişki esnasında meme uyarımının olması oksitosin salınımını ve dolaylı olarak uterin kontraksiyonları uyarır. Ayrıca seminal sıvıdan oluşan ejakulat çok miktarda prostaglandin içerir ve cinsel ilişki sonrası vajen de bulunan ejakulattaki prostoglandinlerin servikal olgunlaşmada etkili olabileceği saptanmıştır[24] [23] .

3-)MEME BAŞI UYARISI

Oksitosin salınımını uyarmak amacı ile fiziksel manipülasyon veya emme şeklinde memenin uyarılması servikal olgunlaşma için kullanılan ve tarihte sıkça uygulanmış olan bir yöntemdir[23] [24] .

4-)MEMBRAN STRIPING(MEMBRANLARIN SİYRİLMASI)

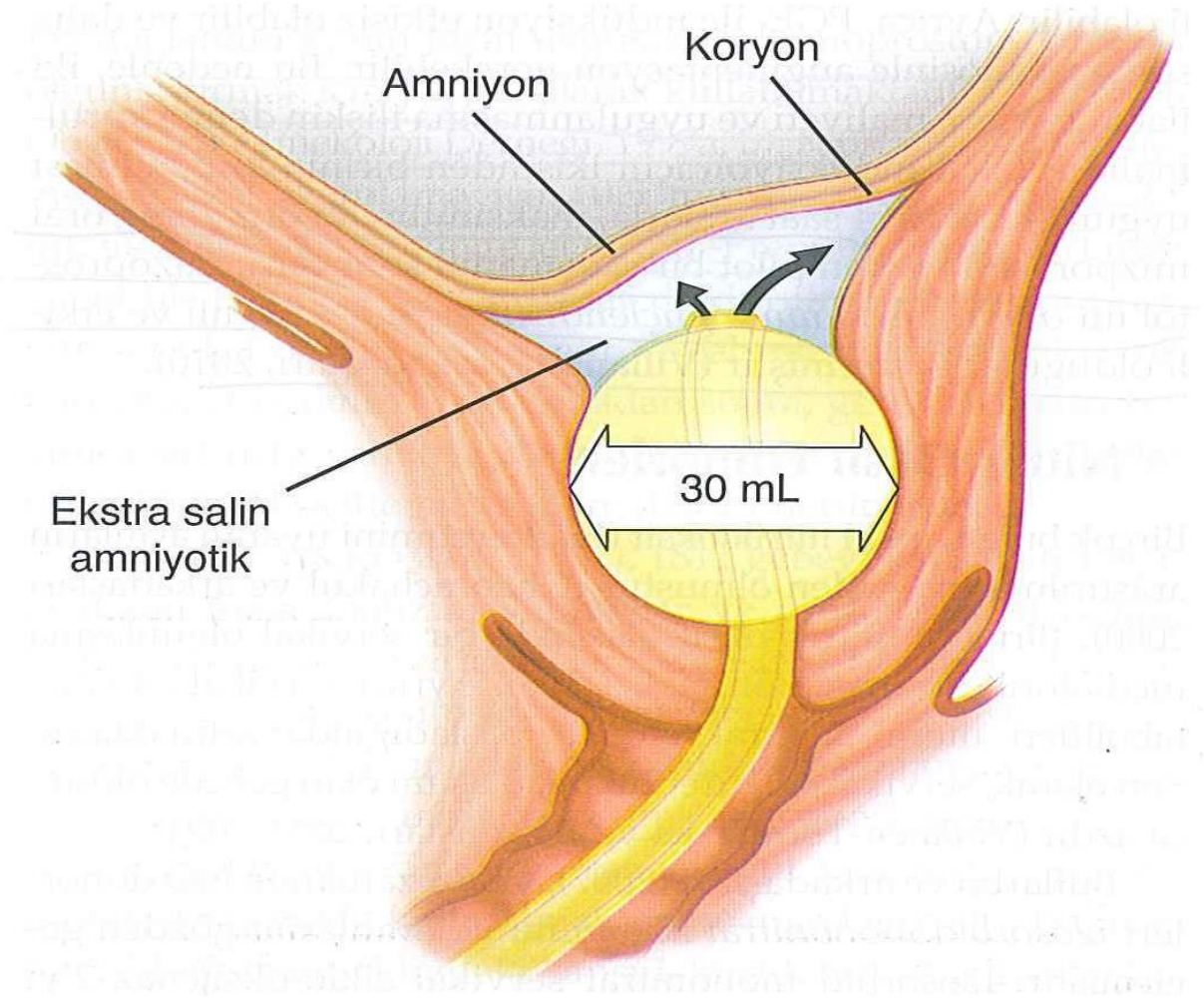
Sık olarak uygulanan bu yöntemde minimal bir servikal açıklığın bulunması gerekmektedir. Bu açıklıktan sirküler bir hareketle gebelik ile oluşan membranlar uterus duvardan ayrılmaya çalışılır. Bu esnada oluşan travma endojen prostaglandinlerin açığa çıkmasına yol açar. Endojen prostaglandinler de servikal olgunlaşmaya ve kontraksiyonların şiddetinin artmasına yardımcı olur.

Mc Colgin ve arkadaşları 1990 yılında yapılan çalışmasında membran sıyrılması yöntemi ile endojen prostaglandinlerin seviyesinin arttığını göstermişler ve bu işlemin güvenilir olduğunu ve miad aşımı sıklığını azalttığını ifade etmişlerdir [25] . Allot ve arkadaşları membran sıyrılması yöntemi ile membran rüptürü ve infeksiyon sıklığının artmadığını göstermişlerdir [26] . Membran striping işleminin doğru şekilde yapıldığı takdirde ve eylemin birkaç

gün içinde sağlanmasının mümkün olduğu durumlarda ucuz, güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir.

5-)EKSTRA AMNİYOTİK SALİN İNFUZYONU

İnternal servikal os ve plasenta membranları arasındaki boşluğa foley kateterin yerleştirilmesi ile uygulanır. Steril salin solüsyonu 40 ml/saat olarak devamlı infüze edilir. Salin infüzyonu yapılsın veya yapılmazın, kateterin yerleştirilmesi servikal maturasyona ve ilerleyen dönemde de etkin kontraksiyonların açığa çıkmasına yol açar. [27] . Sherman ve arkadaşları serviks açıklığını artırmak için balon uçlu kateterlerin kullanıldığı 13 çalışmanın sonuçlarını özetlemişler ve yöntemin infüzyon eşlik etsin veya etmesin , Bishop puanlamasında hızlı bir iyileşme sağladığı ve doğum süresini kısalttığı sonucuna varmışlardır[28] . Bu yöntem, uygulama zorluğu, hasta uyumu ve uzun süren uygulama süresinde gelişebilecek enfeksiyon endişesi nedeniyle sıkça kullanım bulmamaktadır.



6-)AKUPUNKTUR

Geleneksel olarak bu teknikte organ alanına küçük iğneler veya daha sıklıkla ciltten elektriksel sinir stimölasyon üniteleri yerleştirilir. Bu şekilde doğumu da indüklediğini savunan çalışmalar vardır[23] [24] .

B)-MEKANİK YÖNTEMLER

1-)AMNİYOTOMİ

Membranların elle veya aletle açılmasıdır. İşlemi uygulayabilmek için serviksin belli bir oranda dilate olması gerekmektedir. HIV, aktif Herpes virüs,

vasa previa, kordon prolapsusu veya sezeryan gerektirecek bir durum yoksa kullanılabilir. Amniyotomi sırasında en ciddi komplikasyon olan kordon sarkmasından korunmak amaçlı fetusun başının oynatılmamasına dikkat edilmelidir. Kordon sarkması riskini azaltmak amaçlı fundusa ve suprapubik bölgeye bası uygulamak yararlı olabilir. Amniyotomi öncesi ve sonrası mutlaka fetal kalp hızı değerlendirilmelidir.

Amniyotomi ile yapılan çalışmalarda yaklaşık 5 cm sırasında yapılan amniyotominin doğumu 1-2 saat hızlandırdığı görülmüştür[29] [30]. Yine Rouse ve arkadaşları amniyotominin doğum şeklini etkilemese de korioamnionit sıklığını anlamlı derecede artırdığını saptamışlardır [31] .

2-)HİGROSKOPİK DİLATATÖRLER

Daha çok erken gebelik sonlandırılmasında kullanılmasına karşılık higroskopik servikal dilatatörler kullanılarak servikal açılma sağlanabilir. Higroskopik dilatatörlerin endoservikal sıvıyı absorbe ederek serviks içinde yavaş bir şekilde genişlediği bu şekilde servikal olgunlaştırmaya yardım ettiği düşünülmektedir. Dilatasyonun olduğu süre zarfında endojen prostaglandin salınımı artar bu şekilde servikal olgunlaşma süreci hızlanır [23] [24] [32] . Yerleştirilmesinin kolay olması ve daha iyi servikal kanal dilatasyonu yapmalarından dolayı, küçük çaplı (2-3mm) higroskopik dilatatörler daha büyük çaplı (6mm) olanlara göre daha çok tercih edilmektedir. Serviks ve vajen antiseptik solüsyonla silindikten sonra serviks allis klemp ile kaldırılarak mümkün olduğunca çok dilatatör endoservikal kanala yerleştirilir. Osmotik dilatatörler kullanılırken kanama, membran rüptürü, plasental ayrılma ve dilatatörlerden birinin retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ciddi komplikasyonlardan biri olan allerjik reaksiyon gelişmesi durumunda servikal dilatatörün hızlı bir şekilde serviksten uzaklaştırılması gerekmektedir.

Doğal higroskopik dilatatör olarak Laminaria japonicum sentetik olarakta Lamicel ve Dilapan bulunmakta olup sentetik türevlerin doğal türevlere oranla daha etkili olduğu görülmüştür.

Klinik çalışmalarda higroskopik dilatatörler ile PGE_2 jel karşılaştırıldığında her iki metodun yakın etkinlikte olduğu görülmüş ancak bir çalışmada PGE_2 ile indüksiyonun daha başarılı olduğu bulunmuştur [33].

3-)BALON KATETER

Bu durumda yavaş servikal dilatasyon sağlamak amacıyla 25-50 ml balonu olan foley sonda internal os'tan ilerletilerek şişirilebilir. Balon gergin bir şekilde bacak içyüzüne bandajlanır. Bu şekilde 8-12 saatte servikal olgunluk başlatılabilir [34]. Kateterin ucuna ağırlık takılarak basınç uygulanması sağlanabilir, ancak balon şişirilmiş ise ağırlık ile gerginlik yapmaya gerek yoktur. Bazı çalışmalarda kateter uygulanmasının indüksiyonda PGE_2 jel ve intravajinal misoprostol uygulanması kadar etkili olduğu gösterilmiş [35] [36] , ancak diğer bazı çalışmalarda tam tersi bulunmuştur [37].

SERVİKAL OLGUNLAŞMADA

FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

1-)OKSİTOSİN

Oksitosin sentetik olarak elde edilebilen ilk polipeptid hormon olup du Vigneaud ve arkadaşlarının 1953 deki bu buluşu [38] [39] [23] kendilerine 1955 yılında kimya dalında Nobel ödülünü kazandırmıştır. Yunancada hızlı doğum anlamına gelen oksitosinin sentetik formunun bulunması obstetride kilometre taşı olarak kabul edilmiştir.

Spontan doğumun ilk safhasında arka hipofizden oksitosin salınımı olmakta, ikinci safhası esnasında konsantrasyonu yükselmektedir. Ortalama yarı ömrü 3-4 dakikadır. Oksitosin kanda serbest formda dolaşır. Plasental oksitokinaz tarafından yıkılımı sağlanmakta olup, atılımı karaciğer ve böbrek tarafından yapılır. Myometriumun oksitosine yanıtı, uterin duyarlılık, oksitosin atılım hızı , serviksin durumu, önceden var olan uterin kontraksiyonlara ve gebelik süresine bağlıdır. Oksitosine karşı gelişen myometrial duyarlılık gebeliğin 20.haftasında başlar ve gebelik ilerledikçe artar. Doğumun başlangıcında, oksitosin reseptörlerinin artmasına bağlı olarak bu yanıt zirve yapar.

Oksitosinin intravenöz kullanımından sonra uterin yanıt 3 ila 5 dakikada ortaya çıkar. İntravenöz oksitosin infüzyonu ile plazma oksitosin konsantrasyonu ilk 20 dakika boyunca artar. İlk 20 dakikadan sonra oksitosin konsantrasyonunda önemli değişiklik olmaz [40].

Oksitosin dozunun uygulama hızında otörler ve obstetri merkezleri arasında kesin bir konsensus bulunmamaktadır. Bazı yazarlar yüksek doz uygulama ile düşük doz uygulama arasında etkinlik açısından fark olmadığı tezi ile düşük doz uygulamayı benimsemişken [41] ;birtakım yazarlar ise yüksek doz uygulama ve doz artırımın daha kısa aralıklarla yapılmasının eylem süresini kısalttığı, koryoamnionit insidansını ve distosi nedeni ile yapılan sezaryen sayısını azalttığını saptamışlardır [42].

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından 1999 yılında doğum indüksiyonu için birkaç oksitosin uygulama protokolü önerilmiştir.

Tablo 4:ACOG 1999(Doğum indüksiyonunda kullanılan farklı düşük ve yüksek doz protokoller)

PROTOKOL	BAŞLANGIÇ DOZU (mU/dak)	ARTIŞ DOZU (mU/dak)	ARALIK (dak)
DÜŞÜK DOZ	0.5-1.5	1	15-40
	2	4,8,12,16,20,25,30	15
YÜKSEK DOZ	4	4	15
	4.5	4.5	15-30
	6	6	20-40

Oksitosin kullanımı belli durumlarda tehlikeli olabilir ve maternal-fetal hayatı tehdit edebilir. Bu gibi durumlar oksitosin kullanımında kontrendikasyonlar olarak tanımlanır.

OKSİTOSİN KULLANIMINDA DİKKAT EDİMESİ GEREKEN

HUSUSLAR

- 1-Oksitosin kullanımı sonucu fetal kalp atımında değişiklik olarak veya olmadan görülen hiperstimülasyon,taşisistoli,hipertonus sık görülen komplikasyonlardır.
- 2-Ciddi bir komplikasyon olan uterin rüptür riski artmıştır.
- 3-Yüksek dozda uzun süre uygulanırsa hipotansiyona sebep olabilir.
- 4-Yüksek dozla uygulandığında anti-diüretik hormona benzer etki gelişebilir.
- 5-Yüksek miktarda sodyumdan fakir sıvılar ile birlikte verilirse hiponatremi gelişebilir.
- 6-Fetusta yenidoğan döneminde görülebilen neonatal hiperbilirübinemi için artmış risk mevcuttur.

PROSTAGLANDİNLER

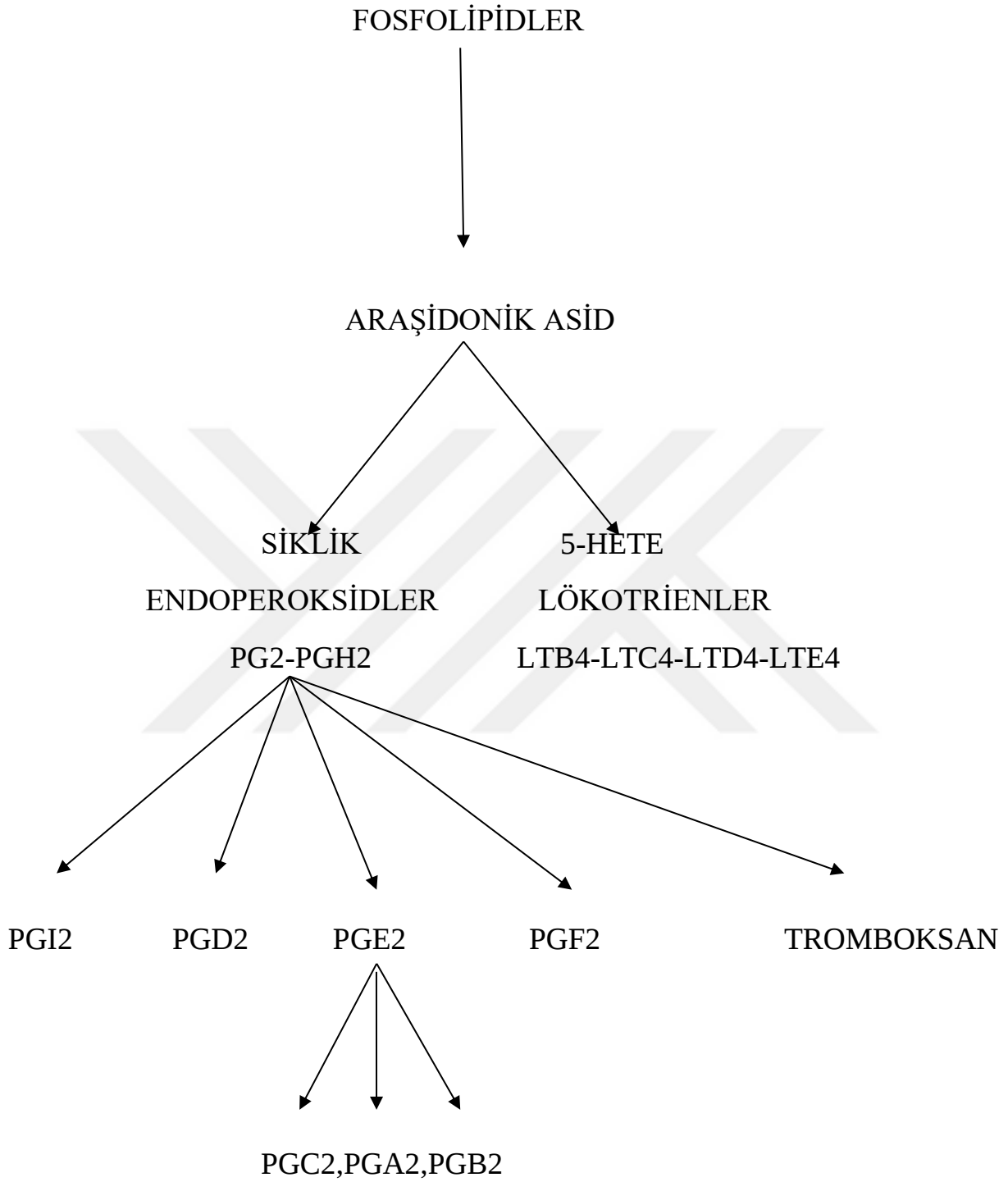
Prostaglandinler organizmada fizyolojik etkisini organların bir çoğunda gösteren, siklik yağ asitlerinin bir grubunu oluşturan hormon yapısında maddelerdir. Hormonlardan farklı olarak belli özel bezlerden salgılanmaz genel birçok farklı dokudan ekstrakte edilir. Prostaglandinler bir çeşit otokoid olarak

kabul edilmektedirler. Çeşitli biyokimyasal sistemlerde güçlü etki yapan, vücutta normal olarak sentez edilip depolanan veya uygun koşullarla sentez edilip depolanmadan salıverilen fizyolojik özellikleri tam olarak bilinmeyen endojen maddelere otokoidler adı verilir [43].

İlk kez 1934 yılında Van Euler, bu aktif maddeyi prostaglandin olarak adlandırmıştır[44] . Çünkü bunun prostat bezinden kaynaklandığını düşünmüştür. Bugün, bunun tüm memeli dokularda bulunduğu bilinmektedir [45] [46].

Prostaglandinler 20 C atomlu bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki alifatik zincirden oluşan doymamış yağ asitleridir. Kimyaca prostanoik asit adı verilen hipotetik doymuş bir yağ asitinin türevi olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerin prostanoik asitten farkı siklopentan halkasında ve gerekse alifatik yan zincirlerinde yan zincirler ve doymamış bağlar içermeleridir. Prostaglandinler siklopentan halkasına 9. ve 11. pozisyonlarında bağlanan, fonksiyonel grupların yaptığı değişikliklerle karakterize olarak A'dan J'ye kadar isimlerle kodlanan 10 değişik PG grubu içerir[47] [48]. E, A ve B tipleri 9. karbonda keto grubu, F ise 9. karbonda OH grubu bulundurur. Ayrıca E ve F'nin 11. karbonunda OH grubu bulunur.

Prostaglandin sentez şeması



İlk olarak stabil olmayan PGG₂-PGH₂ oluşmaktadır. Bu moleküllerin özelliği stabil olmamalarıdır. Bir sonraki basamakta siklik endoperoksidlerden PGD₂, PGF₂, PGE₂ oluşmakta bu bileşikler primer prostaglandinler olarak

adlandırılmaktadır. Primer prostaglandinler çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmıştır. Primer prostaglandinler arasında biyolojik yönden önemli olanları E ve F grubudur. PG A, B, C'ler ise E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik açıdan önemli olmayan, dokulardan ekstraksiyon sırasında artefakt olarak oluşan ikincil ürünlerdir [49].

Prostaglandinler canlı dokuların tümünde yaygın olarak bulunurlar. İnsanda en yüksek miktarda seminal sıvıda bulunur. Primer prostaglandinlerin yarı ömrü kısadır, hızlı metabolize olurlar. Prostaglandinlerin yıkım enzimleri, tüm vücuda yayılmıştır. Ancak en hızlı akciğer, dalak, yağ dokusu ve barsakta yıkılır. Özellikle akciğer yıkımda en aktif organdır; akciğerlerden ilk geçiş sırasında % 95' e varan bir oranda inaktive edilirler. Bu hızlı inaktivasyon sebebiyle ilaç olarak uygulanması zorlaşmaktadır. Hızlı inaktivasyonu kırmak amacı ile sentetik prostaglandinler üretilmiş bu şekilde prostaglandin etkinliğinde artış sağlanmıştır.

PROSTAGLANDİNLERİN GENİTAL SİSTEMDEKİ ETKİLERİ

- 1- PGE2 ve PGF2 α hem gebe hem de gebe olmayan uterus kas ve lifleri üzerine kontraksiyon yapıcı etkisi vardır.
- 2- PGE2 ve PGF2 α nın steroidogenezi artırıcı etkisi vardır.
- 3- PGE2 ve PGF2 α Tuba ve sperm motilitesini arttırırlar.
- 4- PGF2 α / PGE2 oranı korpus luteum kalitesini belirler. Bu oran erken lüteal fazda 0,2 geçlüteal fazda ise 3,2'dir. Oran değerinin yükselmesi lüteolizi meydana getirir.
- 5- Ovumun tuba tarafından alınması, transportu hatta zigotun transportu tuba motilitesi ile yakın ilişkilidir. PGF2 α tuba motilitesini dolayısı ile “pick-up” işlevini düzenler. Tuba ve ovaryum düz adeleyi relakse eden prostasiklin (PGI2) ve tromboksan (TXA1, TXA2) etkisi altında tuba tembelleşir. Endometrioziste periton sıvısında bu ürünler artmıştır[50] .

6-Endometrium ve blastokist kaynaklı prostaglandinlerin implantasyonda önemli rolleri bulunmaktadır. Bu dönemde uygulanan indometazinin implantasyonu engellediği görülmüştür [50].

7- Prostaglandinlerin doğumun başlaması, kontraksiyonların oluşması; doğumun devamı, servikal olgunlaşmanın sağlanması üzerine etkileri olduğu kanıtlanmıştır[51] [52] [53].

PROSTAGLANDİN İÇEREN PREPARATLARIN JİNEKOLOJİDE

KULLANIM ALANLARI

- 1- Terapotik (Medikal) Abortuslar
- 2- Tanı amacıyla yapılan intrauterin müdahalelerden önce
- 3-Mol gebelik tahliyesinde
- 4- Missed abortus ve intra uterin fetus ölümlerinde
- 5-Postpartum kanamalarda
- 6-Servikal olgunlaşma sağlanmasında ve doğum indüksiyonunda

2-)PROSTAGLANDİN E1(MİSOPROSTOL)

Misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil PGE1) sentetik PGE1 analoglarındanndır. İlk olarak peptik ülseri önlemek amacıyla piyasaya çıkarılmıştır. Doğum öncesi serviksi olgunlaştırmada endikasyon dışı kullanılmaktadır. Vajinal veya oral yol ile uygulanabilir. Her ne kadar ilacın obstetride kullanımı endikasyon dışı olsa da Amerikan Obstetri ve Jinekoloji derneği kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirliği sebebiyle ilacın kullanılmasını önermişlerdir. Plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 dakika içinde maksimuma ulaşır ve hızla düşer[54] . Biyoetkinliği 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[55].

Servikal olgunlaşma amacı ile kullanılan misoprostol değerlendirilmiş PGE2 jel ile yakın etkinlik değerleri olduğu görülmüştür[56] . Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği 19 randomize çalışmayı değerlendirmiş ve sonuç olarak 25 µgr intravajinal dozu önermişlerdir [57]. Servikal olgunlaşma için oral misoprostol kullanımı da araştırılmıştır. Pek çok çalışmada 4 saatte bir 50 µg dozu kullanılmıştır [58] . Bu rejim vajinal kullanımdan daha az etkili görülmektedir. Bir meta analizde 24 saat içerisinde vajinal doğurma açısından başarısızlık oranları oral %65, vajinal %38 olarak tespit edilmiştir. Oksitosinle eyleme yardım oral kullanımdan sonra daha sık rastlanmış 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 karşılaştırıldığında 24 saatte doğum oranı oral kullanımda daha yüksek bulunmuştur (%39'a karşı %52); ancak oral yüksek doz misoprostol artmış taşisistol ile beraberdir [58].

Misoprostolun eylem indüksiyonu için diğer vajinal veya intraservikal prostaglandinlerden daha etkili ve oksitosin ihtiyacı ise daha az olarak bulunmuştur, ancak fetal kalp atım değişiklikleri ile uterin hiperstimülasyon ve mekonyum ile boyalı amnion mayi sıklığı misoprostol ile yüksek bulunmuştur [59] [60]. Misoprostol eylem indüksiyonunda oksitosinden daha etkili bulunmasına rağmen diğer prostaglandinler ve oksitosin ile karşılaştırıldığında sezeryan ile doğum sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Plaut ve arkadaşları misoprostol ile doğum indüksiyonu uygulanan daha önce sezeryan geçirmiş hastalarda uterin rüptür insidansını %6 gibi yüksek bir değer bulmuştur [61] . Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği sezaryen de dahil olmak üzere önceden geçirilmiş uterin cerrahinin misoprostol kullanımına engel teşkil ettiğini 2004 yılında açıklamıştır [57] . Misoprostol kullanımının yan etkileri ateş, baş ağrısı, yorgunluk, ishal, kusmadır.

2-)PROSTAGLANDİN E2(DİNOPROSTON)

Dinoproston (11,15s-dihidroksi-9-oksoprost-5z,13E–dien-1-oik asit) servikal olgunlaştırmada en sık kullanılan prostaglandin içeren preparattır. İntravajinal tablet, intravajinal jel, intravajinal ovul ve intraservikal jel formları bulunmaktadır. Dinoproston vajinal ovül, kullanımı kolay bir formülasyonda olup, düşük doz dinoprostonun devamlı, kontrollü salınımını sağlamak için geliştirilmiştir. Bu özellikleri, servikal olgunlaşmayı meydana getirmek için gerekli miktarın üzerindeki dozların uygulanmasını engellemektedir. Düşük dinoproston dozunun dokulardan hızla uzaklaştırılması ile yan etki potansiyeli de azalır. Dinoproston vajinal ovulun diğer avantajları da kolay uygulanabilirliği, hiperstimülasyon gelişme anında etkisinin kolay sonlandırılabilmesidir.

Ovül 241 mg ağırlığında olup 30 10 1.1 mm ölçülere sahiptir. İki kısımdan oluşmakta olup kolay ve güvenilir bir şekilde ovülün çıkarılmasının sağlayan 30 cm uzunluğunda bir geri çekme sistemi ve hemen bu sistemin önünde ince dikdörtgen, yarı geçirgen hidrojen aparatından oluşmaktadır. Bu hidrojen aparatından oluşan kısım vajen sıvısını absorbe ederek prostaglandin E2 salınımı meydana getirmektedir. Dikdörtgen hidrojen aparat arka fornikse yatay olarak yerleştirilmelidir.

PG E2 yüksek oranda akciğer, daha düşük oranda karaciğer ve böbrekler yoluyla elimine edilir. 2.5-5 dakika yarılanma ömrüne sahiptir. Dinoprostonun buzdolabında saklanması gerekmektedir [62] .



ŞEKİL1:10 MG Vajinal ovul içeren propes vajinal ovül

Her bir vajinal ovül depo olarak 10 mg dinoprostion içirip bu miktar düzenli salım için rezervuardır. Vajen içine yerleştirilip nemle temas edene kadar dinoprostion rezervuar içinde kalmaktadır, vajene yerleştirildikten sonra 12 saat süreyle düzenli olarak dinoprostion salar. PGE2 çok çabuk yıkıldığından servikste etkili doz düzeyini sağlamak için sürekli ve kontrollü salınım çok önemlidir. Tek bir dinoprostion 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 ovul peş peşe uygulanmamalıdır.

Dinoprostion servikal olgunlaşmayı üç farklı mekanizma üzerinden meydana getirmektedir.

İ-) Prostaglandin E-2, kollajenaz ve elastaz aktivitesini artırır. Böylece, serviksteki glikozaminoglikan, dermatan sülfat ve hyaluronik asit seviyeleri artar. Bu kollajenaz ve diğer proteazlarca sağlanan zaman bağımlı kollajen yıkımı ve hyaluronik asitteki artış servikte yumuşama ve daha fazla esnekliğe sebep olur [23] [63] .

İ İ-) Dışarıdan prostaglandin E2 ayrıca serviks ve uterusun düz kaslarını da etkiler. Servikal düz kaslarda gevşemeye sebep olarak servikal dilatasyonu kolaylaştırırken bunun tersi olarak fundal myometriumda kontraksiyonlar oluşturur [23] [63] .

İ İ İ-) Prostaglandin E2, eylemi başlatacak koordineli uterin kontraksiyonlar için gerekli olan hücreler arası iletişimi (gap-junction formasyonunu) kolaylaştırır. Böylece uterus oksitosine karşı daha duyarlı hale gelir [23] [63] .

Owen ve arkadaşları 1991 yılında 1811 gebeyi kapsayan 18 çalışmanın meta analizini yapmışlar prostaglandin E2 nin bishop skorunu düzelttiğini ve oksitosinle beraber kullanıldığında tek başına oksitosine göre indüksiyon doğum süresini kısalttığını belirlemişlerdir. [64] .

Yapılan üç plasebo kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde; dinoprostonun anne ve fetusta çok az yan etki yaptığı görülmüştür. Bu çalışmalarda, fetal sıkıntı ile birlikte uterin hiperstimülasyonun (%2.8) sadece uterin hiperstimülasyonun (%4.7) ve sadece fetal sıkıntının (%3.8) görüldüğü, tedavi ile ilgili en sık olarak kaydedilen olumsuz olaylar olarak belirtilmiştir. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı ve ateş %1' den daha az insidans ile meydana gelmiştir.

Brindley ve ark. dinoproston uygulamasında en sık karşılaşılan yan etkinin uterin hiperstimülasyon ve uterin taşısistoli olduğunu belirtmişlerdir. Brindley ve ark. %1 ile %5 arasında uterin taşısistoli bildirmişlerdir [65] . Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği artmış uterin aktiviteyi 1999 da üçe ayırarak tanımlamıştır. Bu tanıma göre

a) Uterin taşısistoli 10 dakikalık bir periyotta 6 dan fazla kontraksiyon sayısı

b)Uterin hipertonus, tek bir kontraksiyonun 2 dakikadan daha uzun sürmesi

c)Uterin hiperstimülasyon ise güven vermeyen kalp hızı paternine yol açan durumların her biri olarak tanımlanmıştır.

Uterin hiperaktivite gelişmesi halinde ovülün ipinden tutulup çekilerek çıkartılması genelde artmış aktiviteyi durdurur. Jel preparatların temizlenmesi için vajinal irrigasyonun yararı yoktur. Dinoproston kullanımına astım,artmış göz içi basıncı olan hastalarda dikkat edilmelidir. Membranların açılması durumunda da dinoproston emiliminde değişiklik olabileceği için hastalar yakın takip edilmelidir.

KONTRENDİKASYONLARI

1-Doğumu kendiliğinden başlamış olan olgular

2- Kuvvetli ve uzun süreli uterus kontraksiyonları gerekli olmayan hastalar

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

4- PGE2'ye aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde

5- Yeterli ön tedavi yapılmadan pelvik enflamatuvar rahatsızlığı olanlarda

4-)MİFEPRİSTON (RU-486)

19 Norsteroid türevi bir ilaç olup antiprogestronik etkisi bulunmaktadır. Bu etkisini progesteron reseptörüne bağlanıp progesteronik etkiyi önleyerek meydana getirir. Jinekolojide kontraseptif olarak ve düşük yaptırıcı etkisi üzerine kullanılabilir. Oral olarak kullanılabilir. Özellikle ilk 8 hafta abortlarında 600 mg tek doz uygulamanın oldukça başarılı olduğu saptanmıştır [66] [67] .

Servikal olgunlaşma aşamasında plasebodan daha etkin olduğu gösterilmesine karşın diğer servikal olgunlaşmayı sağlayan ajanlarla fazla çalışma bulunmamaktadır [68].

5-)RELAKSİN

Korpus luteum, desidua, koryon tarafından üretilen polipeptid bir hormondur. İnsan serviksinde kollajenazı aktive ettiği ve bu şekilde servikal olgunlaşmayı artırdığı savunulmuştur [23] . Saf relaksinın vajinal veya intraservikal uygulanmasıyla yapılmış bir takım çalışmalarda relaksinın fetal ve maternal yan etkilere neden olmadan servikal olgunlaşmayı artırmakta olduğu gösterilmiştir [69] .

5-)NİTRİK OKSİT TÜREVLERİ

Nitrik oksit (NO) olasılıklı servikal olgunlaşma mediyatörüdür. Servikal nitrik oksit metabolitleri uterin kontraksiyonlar ile beraber artmaktadır. Nitrik oksit türevlerinin etkisini servikal yapının yeniden düzenlenmesi yoluyla ve nitrik oksitin siklooksijenaz 2 yi uyararak ortaya çıkardığı görülmüştür[70] .

Klinik çalışmalarda ise NO türevlerinin servikal olgunlaşmada prostaglandin kadar etkili olmadığı gösterilmiştir [71] .

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 01.06.2010 - 01.12.2010 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif ve randomize bir çalışma olarak yapıldı. Çalışma öncesinde Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Bu çalışmaya fetal kardiyak aktivitesi olan, bishop skoru 3 ün altında olan ,baş prezentasyon olan,reaktif NST si olan ve aktif kontraksiyonu olmayan 91 gebe dahil edilmiştir.

Bu çalışmada aşağıdaki özellikleri içeren hastalar dışlanmıştır.

1. Doğum eylemi başlayanlar
2. Membran rüptürü olanlar
3. Oksitosik ilaç kullananlar
4. Daha önce majör uterin operasyon geçirenler
5. Servikal operasyon geçirenler
6. Sefalopelvik uygunsuzluk
7. Fetal malprezentasyonlar
8. Fetal anomaliler
9. Daha önce zor doğum hikayesi olanlar
10. Grand multiparlar
11. Uterin kontraksiyonları olanlar
12. Çoğul gebelik
13. Plasenta previa veya vajinal kanama
14. Daha önce sezaryen doğum hikayesi olanlar
15. Koryoamniyonit
16. Dinoproston kullanımına aşırı duyarlılığı veya kontrendikasyonu olanlar.

Toplam 91 hasta çalışmaya alındı.Çalışma grubunu belirlemeden hemen önce hastanın fetal ultrasonografisi ve jinekolojik muayenesi aynı kişi tarafından yapıldı. Tansiyon, nabız ve ateş ölçümü yapıldı. Hastanın obstetrik anamnezi alındı. Fetal kalp hızları ve uterin kontraksiyonları NST ile görüntülendi. On mg Dinoprostons tedavisi uygulanması planlanan hastalara tedavi hakkında bilgi verildi onamları alındı. Uygun kriterleri taşıyan hastalara 10 mg dinoprostons yavaş salınımlı vajinal ovul (Propess® ovül) litotomi pozisyonunda arka fornikse uygulandı. Endojen prostaglandin salınımı engellemek için servikal manipulasyondan kaçınıldı. Herhangi bir hastaya membran sıyırma ve servikal dilatasyon uygulanmadı. Tedavi uygulanmasından hemen önce her hastanın vajinal ph değeri ölçüldü ve kaydedildi. Hastalara 10 mg dinoprostons yavaş salınımlı vajinal ovul (Propess® ovül) uygulandıktan sonra yakın NST takibine başlandı. Nst de ilk çıkan kontraksiyon zamanı ve 20 dakikada 3 kontraksiyonun oluştuğu zamanlar kaydedildi. Hastaların tedavi sonrası 4,6,8 ve 12. saatlerde bishop skorlamaları tekrarlandı ve yine aynı şekilde servikal manipulasyondan kaçınıldı. Kardiyotokografik monitörizasyonda patolojik fetal kalp hızı paternleri Kubli ve ark. nın tanımladığı şekilde belirlendi. Bu sınıflama fetal taşikardi, bradikardi, geç deselerasyon, orta veya ciddi variable deselerasyonları içeriyordu. Uterin patolojik hiperaktivite Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneğinin tanımladığı şekilde belirlendi. Taşisistoli, 10 dakikalık sürede en az 6 kontraksiyonun olması hipertonus tek kontraksiyon süresinin 2 dakikadan fazla olması, hiperstimülasyon ise, taşisistoli ve hipertonusun anormal fetal kalp hızı ile birlikte olması olarak tanımlandı . Oniki saatlik süreç boyunca fetal distress sebebi ile sezaryene alınan hastalar, uterin hiperaktivite sebebi ile 10 mg dinoprostons ovulun çekilmek zorunda kaldığı hastalar çalışma dışı bırakıldılar. 12 saatlik tedavi sonucunda yapılan servikal muayenede bishop skoru 5 in üzerine çıkan hastalar propess tedavisinin başarılı olduğu grup, bishop skoru 5 in altında kalan grup ise tedavinin başarısız olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Her iki grup arasında yaş, gravida parite,vajinal ph ilk kontraksiyonun ortaya çıkma

zamanı,etkin kontraksiyonların ortaya çıkma zamanı, fetal ağırlık, tedavi öncesi fetal karın çevresi ve fetal baş çevresinin karşılaştırılması ile bu faktörlerin servikal olgunlaştırma metodu olarak uygulanan 10 mg dinoproston yavaş salınlımlı ovulun başarısı üzerine etkili olup olmadığı araştırıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Gruplar arası istatistikler için uygun olduğu yerde Mann-Whitney U Testi, ki kare testleri kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0.05$ olarak tanımlanmıştır.



BULGULAR

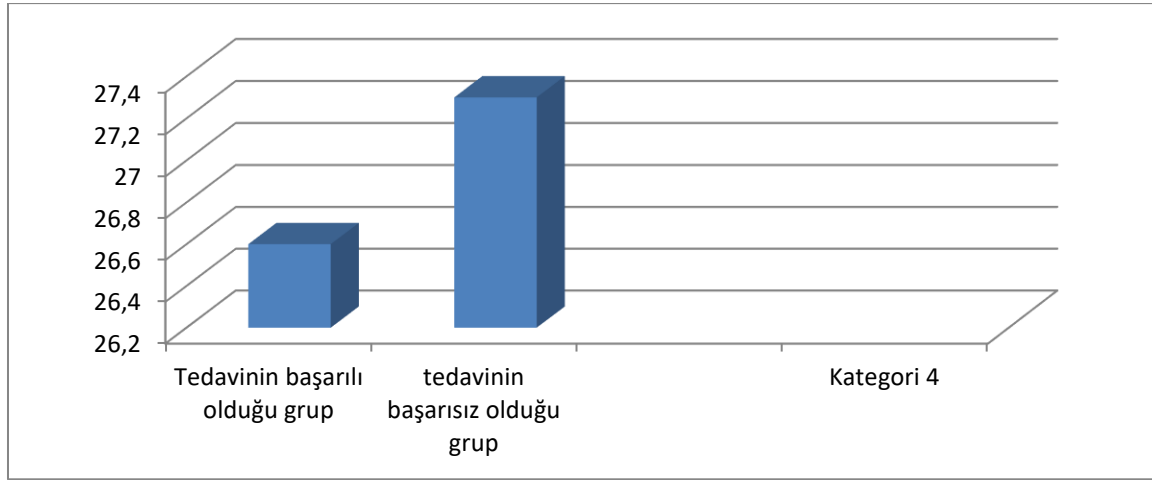
On mg yavaş salınımlı Dinoproston tedavisinin başarılı olduğu grup ile başarısız olduğu gruptaki yaş dağılımı Tablo 5 de gösterilmektedir.

Tablo 5:Yaş dağılımları

	Hasta sayısı	Minimum yaş	Maksimum Yaş	Ortalama yaş	Ortanca yaş	Standart deviasyon
Tedavinin başarısız olduğu grup	38	18	36	27.37	26.00	4.912
Tedavinin başarılı olduğu grup	52	18	36	26.69	26.50	4.751

Tedavinin başarılı olduğu grup ile tedavinin başarısız olduğu grup arasında ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış olup ($p:0.54$) (Mann Whitney U test) maternal yaştan dinoproston tedavisinde başarıyı öngörmede etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Grafik 1:Yaş dağılımı



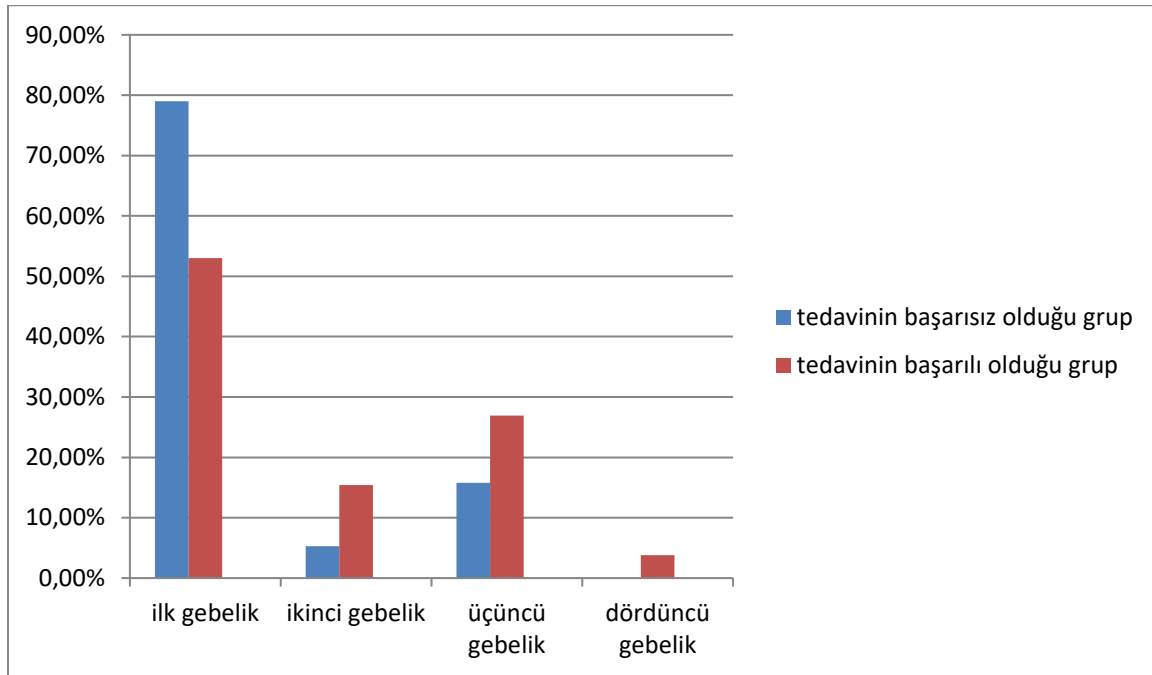
Gebelik sayısının dinoproston tedavisine olan etkisi araştırılmış sonuçlar tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6:Gebelik sayısı ve tedaviye cevabın karşılaştırılması

	1.gebelik sayısı ve yüzdesi	2.gebelik sayısı ve yüzdesi	3.gebelik sayısı ve yüzdesi	4.gebelik Sayısı ve yüzdesi	Ortalama gebelik sayısı
Tedavinin başarısız olduğu grup (38 hasta)	30(%78.9)	2(%5.3)	6(%15.8)	0	1.37
Tedavinin başarılı olduğu grup(52 hasta)	28(%53.8)	8(%15.4)	14(%26.9)	2(%3.8)	1.81

Her iki grup arasında gebelik sayısı farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p:0.017$) (Mann Whitney U test). Gebelik sayısı artışının dinoproston başarısını artırdığı izlenmiştir.

Grafik 2: Gebelik sayısı ve tedaviye cevap



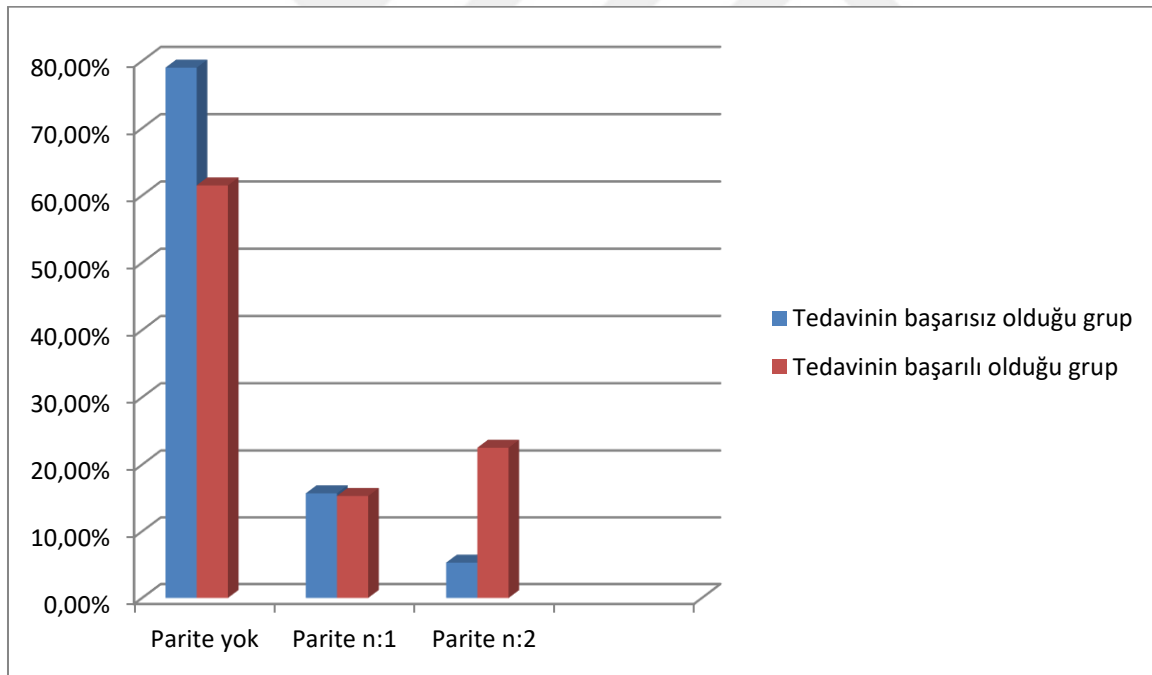
Özgeçmişinde yapılmış olan doğum sayısının dinoproston başarısına etkisi incelenmiş olup sonuçlar tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7:Doğum sayısı ve tedaviye cevabı

	Parite yok	Parite sayısı 1	Parite sayısı 2
Tedavinin başarısız olduğu grup	30(%79)	6(%15.7)	2(%5.3)
Tedavinin başarılı olduğu grup	32(%61.5)	8(%15.3)	12(%22.5)

Her iki grup arasında parite sayısında anlamlı derecede bir fark olmadığı görülmüştür ($p:0.06$)(ki kare test).

Grafik 3:Doğum sayısı ve tedaviye cevabı



Her iki gruptaki hastaların son adet tarihine göre hesaplanan gebelik günlerinin 10 mg yavaş salınlı Dinoproston tedavisinde etkili olup olmadığı incelenmiş elde edilen sonuçlar tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8:Gebelik gün sayısının tedaviye cevabı

	Minimum gebelik günü	Maksimum gebelik günü	Ortalama gebelik günü	Ortanca gebelik günü	Standart sapma değeri
Tedavinin başarısız olduğu grup	259	299	284.05	287	9.26
Tedavinin başarılı olduğu grup	223	301	277.69	284	17.534

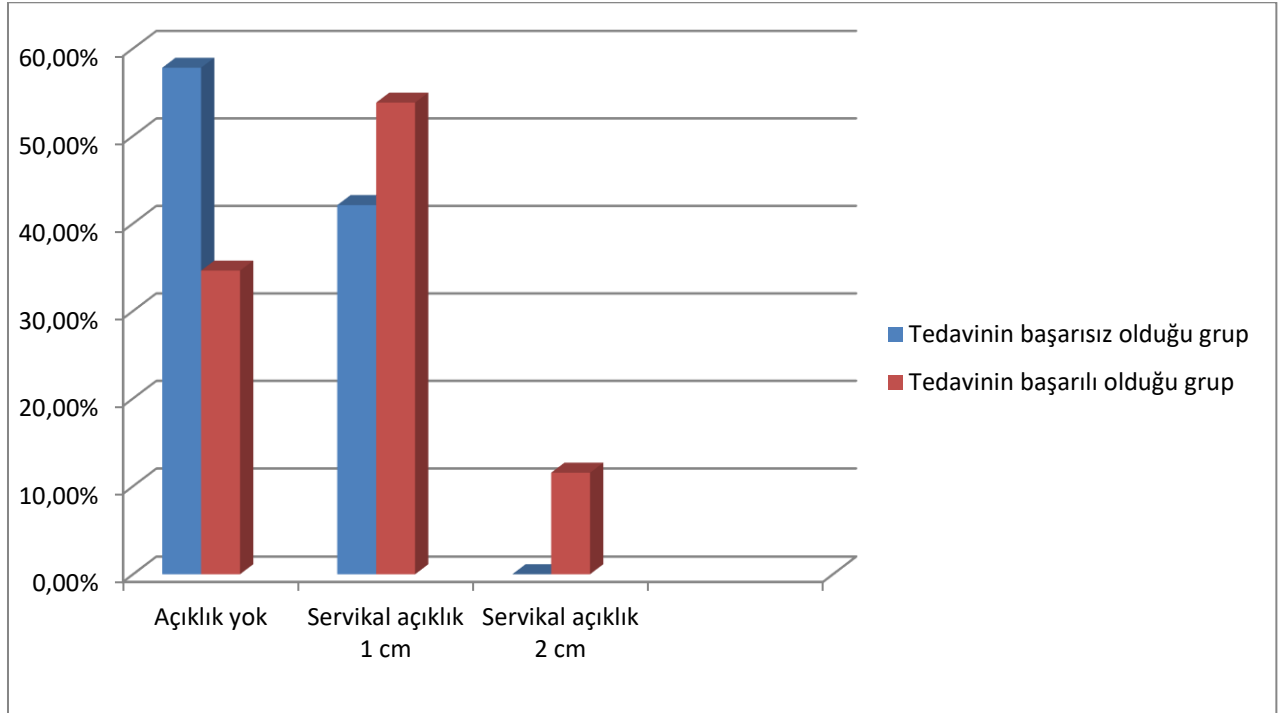
Çıkan istatistiksel sonuçlar ışığında son adet tarihi esas alınarak hesaplanan gebelik gününün dinoprostion başarısını belirlemede etkin olmadığı görülmüştür.($p:0.11$) (Mann Whitney U test)

Hastaların servikal açıklığı tedavi başlamadan hemen önce ölçülmüş olup servikal açıklığın tedavi başarısını öngörmede etkinliği başarıları araştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 9 da görülmektedir.

Tablo 9: Servikal açıklığın Dinoprostion tedavisine etkisi

	Açıklık yok	1cm açıklık mevcut	2 cm açıklık mevcut
Tedavinin başarısız olduğu grup	22(%57.80)	16(%42.10)	0
Tedavinin başarılı olduğu grup	18(%34.61)	28(%53.84)	6(%11.53)

Grafik 4: Servikal açıklığın Dinoproston tedavisine etkisi



Tedavinin başarılı olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecesinde servikal açıklığı 1 ve 2 cm olan hasta sayısı tedavinin başarısız olduğu gruba karşı fazla idi.($p:0.021$) (ki kare test).

Bishop muayenesi esnasında bakılmış olan servikal efasman miktarı da yine tedavi yapılan ve yapılmayan grupta değerlendirilmiş olup sonuçlar Tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10: Servikal efasman değerlerinin tedaviye etkisi

Tedavinin başarı durumu	Efasman (%)	Hasta sayısı	Yüzde	Ortalama servikal efasman yüzdesi
Tedavinin başarılı olduğu grup	0	18	34.6	%22.50
	20	15	28.8	
	30	4	7.7	
	50	15	28.8	
	Total	52	100.0	
Tedavinin başarısız olduğu grup	0	22	57.9	%11.05
	20	10	26.3	
	30	4	10.5	
	50	2	5.3	
	Total	38	100.0	

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlenmiştir.($p:0.007$) (Mann Whitney U test)

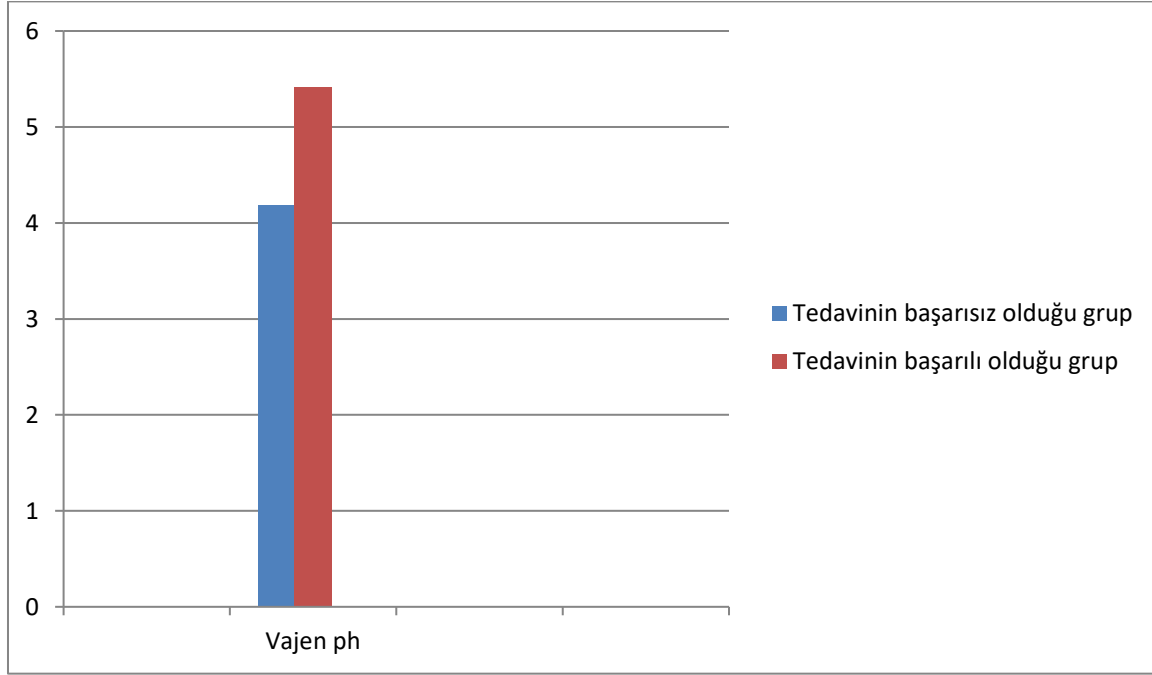
Hastalara yavaş salınımlı Dinoproston tedavisi başlamadan önce elde edilen ph değerleri tedaviye başarı ile cevap veren grup ile başarısız şekilde cevap veren gruplar arasında karşılaştırıldı ve elde edilen sonuçlar Tablo 11 de gösterilmektedir.

Tablo 11: Vajinal ph nın tedaviye cevaba etkisi

	Minimum Ph değeri	Maksimum Ph değeri	Ortalama Ph değeri	Ortanca ph değeri	Standart deviasyon
Tedavinin başarısız olduğu grup	4.0	7.0	4.184	4.00	0.294
Tedavinin başarılı olduğu grup	4.0	8.0	5.413	5.00	0.932

Tedaviye yanıt veren grupta ortalama ph değeri 5.41 iken tedaviye cevap vermeyen gruptaki ph değeri 4.184 çıkmıştır.İki ph değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmaktadır.($p<0.01$) (Mann Whitney U test)

Grafik 5: Vajinal pH'nin tedavi cevabına etkisi



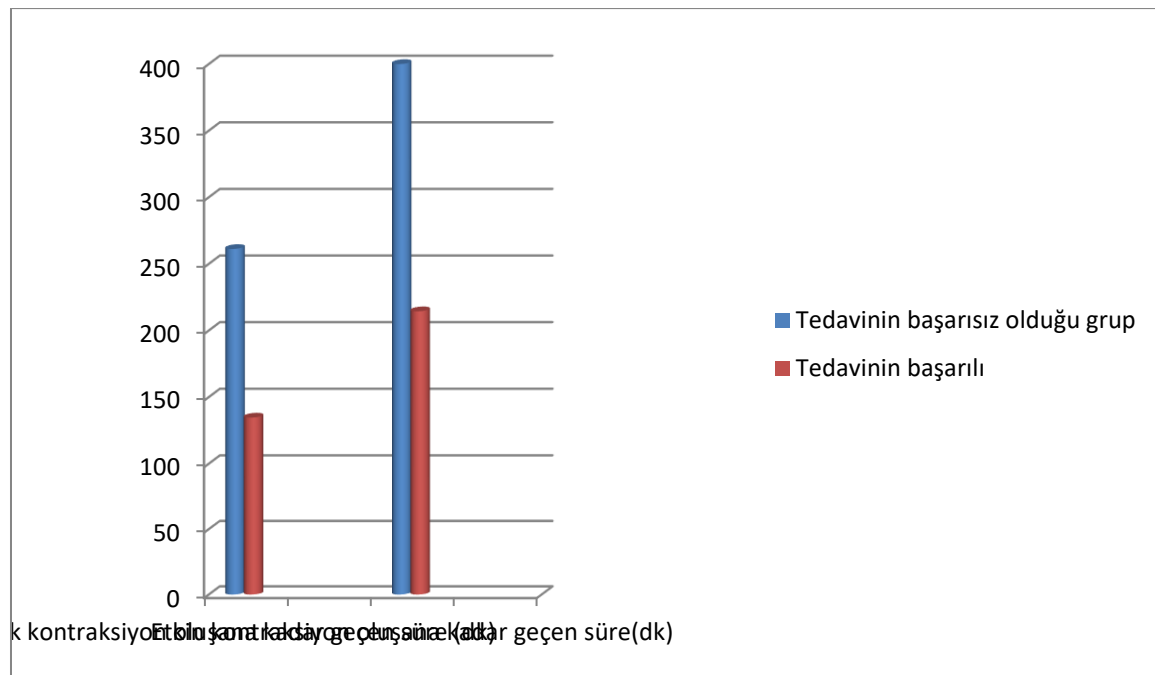
Dinoproston uygulamasından sonra ilk kontraksiyon başlaması ile ilk etkin kontraksiyonların (20 dakikalık NST de 3 kontraksiyon) başlamasına kadar geçen süre kaydedilip istatistiksel anlamlılık incelendi. Sonuçlar Tablo 12 de görülmektedir.

Tablo 12:Kontraksiyon zamanlarının tedaviye etkisi

	İlk kontraksiyon başlaması için geçen süre(dakika)	Standart sapma	Etkin kontraksiyon başlaması için geçen süre(dakika)	Standart Sapma
Tedavinin başarısız olduğu grup	261.18	79.14	400.00	88.15
Tedavinin başarılı olduğu grup	134.62	71.23	214.42	106.53

Tedaviye başarı ile cevap veren grupta ilk kontraksiyon başlama süresinin ve etkin kontraksiyon başlama süresinin daha az olduğu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.($p<0.01$ - $p<0.01$) (Mann Whitney U test)

Grafik 6:Kontraksiyon zamanlarının tedaviye etkisi



Fetal doğum ağırlığının 10 mg dinoproston tedavisine olan etkinliği incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 13 te gösterilmektedir.

Tablo 13: Fetal ağırlıklar ve tedaviye cevap

	Minimum Fetal ağırlık(gr)	Maksimum Fetal ağırlık(gr)	Ortalama Fetal ağırlık(gr)	Ortanca Fetal ağırlık(gr)	Standart Deviasyon
Tedavinin başarısız olduğu grup	1040gr	4120gr	3336gr	3630gr	19.380
Tedavinin başarılı olduğu grup	1400gr	3950gr	3197gr	3300gr	29.266

Tedavinin başarısız olduğu grupta ortalama fetal ağırlık 3630gram tedavinin başarılı olduğu grupta ise 3300 gram bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.(p:0.046) (Mann Whitney U test)

Doğum ağırlıkları 3500 altı 3500-4000 ve 4000 üstü şeklinde ayrılmış ve istatistiksel olarak 3500 gram üstünde başarının azaldığı gösterilmiştir.**Tablo 14: Fetal ağırlık grupları ve tedavi cevap oranları**

		Tedaviye cevap verme durumu		Toplam
		Başarısız	Başarılı	
Fetal ağırlık (gram)	3500 altı	18(%33)	36(%66)	54
	3500-4000	20(%58.8)	14(%41.2)	34
	4000 üstü	0	2	2
Toplam		38	52	90

3500 gram doğum ağırlığının altında 10 mg yavaş salınımlı dinoproston başarısı çalışmamızda %66 çıkarken 3500 gram üstünde %44 çıkmış olup bu fark istatistiksel olarak anlam işaret etmektedir.($p:0.029$) (ki kare test).

Tedaviye cevap veren grupla vermeyen gruptaki doğum şekli incelenmiş, cevap vermeyen grupta sezaryenle doğumun istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 15 de gösterilmektedir.

Tablo15: Hasta gruplarına uygulanan doğum türleri

	Vajinal yolla doğum	Sezeryan ile doğum
Tedavinin başarısız olduğu grup	2(%5.2)	36(%94.8)
Tedavinin başarılı olduğu grup	38(%63.2)	14(%36.8)

Hastaların 10 mg yavaş salınımlı dinoproston uygulamasına başlamadan önce yapılan ultrasonografisi değerlendirilmiştir. Buradaki fetal BPD ve AC ölçümlerinin tedavi başarısındaki etkinliği araştırılmıştır(Tablo16).

Tablo16: Ultrasonografi parametrelerinin tedaviye etkisi

	Ortalama BPD ölçümü	Ortanca BPD ölçümü	Standart deviasyon	Ortalama AC ölçümü	Ortanca AC ölçümü	Standart deviasyon
Tedavinin başarısız olduğu grup	91.84	93.00	5.20	339.21	350.0	29.26
Tedavinin başarılı olduğu grup	90.81	90.00	4.71	336.35	343.0	19.380

Her iki parametre içinde tedavinin başarılı olduğu grupta değerler daha düşük bulunmasına rağmen yapılan istatistiksel incelemede anlamlı bir fark izlenememiştir($p:0.123$ e karşı $p:0.127$) (Mann Whitney U test)

TARTIŞMA

Doğum eyleminin olmazsa olmazı serviksin belirli bir olgunluğa ulaşp açılmaya başlaması için uterin kontraksiyonlara izin verdiği; bir nevi doğumun gelişimini onayladığı aşamadır. Bu aşama öncesinde uygulanan oksitosin yardımcı tedavilerin servikal olgunlaşma olmadan herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Bu yüzden servikal olgunlaşma ile ilgili farklı yöntemler bütün dünyada araştırmalara hasıl olmuştur. Prostaglandin içeren preparatların servikal olgunlaşmada etkili olduğu kanıtlandığından beri prostaglandin türevleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Doğum indüksiyonu amacı ile kullanılan PGE1 VE PGE2 üzerine çalışmalar yapılmış ve PGE2 nin daha az fetal ve maternal yan etkilerinin olması ve etki gücünün birbirlerine yakın seviyede olması dolayısıyla 10 mg Dinoprostun bütün dünyada daha fazla kullanılmaya başlamıştır. [72]

Literatür incelememizde prostaglandin içeren preparatlar üzerine yapılan çalışmaların genel olarak doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan PGE1 ve PGE2 nin karşılaştırılması veya bu preparatlara eklenen oksitosin bazlı tedavileri araştıran makaleler olduğunu gördük. Biz ise bu prospektif olarak dizayn edilmiş çalışmamızda hastanemizde servikal olgunlaşma amacı ile uygulanmış olan 10 mg yavaş salınımlı Dinoprostun tedavisini inceledik.

Yaptığımız prospektif çalışmada 10 mg yavaş salınımlı dinoprostun tedavisinde başarıyı belirleyen faktörleri araştırmaya çalıştık. Bu amaçla hastaların yaş, gravida, parite sayıları, tedavi öncesi vajen ph değeri, tedavi öncesi servikal açıklık ve efasman miktarı, gestasyonel yaş, ilk kontraksiyonun ve etkin kontraksiyonun ortaya çıkma zamanı, fetal ağırlık, doğum öncesi fetal ultrasonografide ölçülen BPD ve AC değerlerini araştırdık. Araştırmamız sonucunda 10 mg yavaş salınımlı dinoprostun tedavisinde gravida sayısının,

vajinal ph değerinin, ilk kontraksiyonun ve etkin kontraksiyonun ortaya çıkma zamanının, fetal ağırlığın, servikal açıklık ve servikal efasmanın başarıyı belirleme hususunda etkili olduğunu bulduk.

Maternal yaşın dinoprostion tedavisinde başarıya olan etkisi incelendiği vakit tedaviye başarı ile cevap veren grupta maternal yaşın ortalama 26.50 ± 4.75 tedaviye başarısız bir şekilde cevap veren grupta ise 27.37 ± 4.91 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel fark gösterilemedi ($p:0.51$). Çalışmamız şunu göstermiştir ki maternal yaşın dinoprostion tedavisinde başarıyı belirlemede etkin bir rolü yoktur. Literatür incelememizde maternal yaş ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bortolus ve arkadaşları ile Daskalakis ve arkadaşları ilerlemiş maternal yaşın tedavinin etkinliğini düşürdüğünü ve tedavi başarısızlığına yol açtığını ifade ederken[73] [74], alışkan ve arkadaşları ile Karaiskakakis ve arkadaşları ileri maternal yaşın Dinoprostion tedavisine cevapta herhangi bir etkisinin olmadığından bahsetmişlerdir [75] [76] . Cochrane Library Review in (2003)teki yayınında yaşın sonuç üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [77]. Maternal yaş ve dinoprostion tedavisi arasındaki ilişkiyi inceleyen en son çalışma ise Melamed ve arkadaşları tarafından 2009 yılında 122 gebe üzerine yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ilerlemiş maternal yaşın tedavi başarısını olumsuz etkileyen bir faktör olarak tanımlanmıştır [78].

Dinoprostion tedavi başarısı ve gravida ilişkisini literatürde incelediğimizde Cochrane Library Review in (2003)teki yayınında Prostaglandin E2 ile miadında gebeler yazısında gravidanın Dinoprostion başarısını belirlemede herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir[77] . Bizim alışmamızda ise tedaviye başarı ile cevap veren grupta 1. gebelik oranı %53.8 iken tedavinin başarısız olduğu grupta 1. gebelik oranı %78.9 dur. İkinci, nc, dördüncü gebelik oranları tedaviye başarı ile cevap veren grupta %46.2 iken tedaviye başarısızlıkla cevap veren grupta %21.1 dir. Bu sonuçlar ışığında gebelik sayısının 2 veya üzerinde olmasının 10 mg yavaş salınımlı dinoprostion tedavisinde başarı şansını artıran bir

faktör, gebelik sayısının ise 1 olması ise tedavi başarısını azaltan bir faktör olarak tanımlanabilir.

Obstetrik özgeçmiş üzerine araştırmalarda daha fazla parite anamnezi incelenmiş olup eğilim daha fazla nulliparitenin servikal olgunlaştırma üzerine negatif etkisi olduğu yönünde yoğunlaşmıştır. 1997 de Calder ve MacKenzie nin yaptığı derlemede nulliparitenin dinoprostion tedavisinde başarıyı azaltan bir faktör olduğu savunulmuştur [79] . Bortolus ve arkadaşları, Melamed ve arkadaşları, Yogev ve arkadaşları, Prysak ve arkadaşları[73] [80] [81] [82] Calder ve Mac Kenzie'yi destekler şekilde parite artışının dinoprostion tedavisine başarı ile cevap vermede etkili olduğunu göstermişlerdir [79]. Cochrane Library Review in (2003)teki yayınında paritenin ilaç etkinliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı oranda etkisi olduğu ve multipar gebelerde ilaç etkinliğinin nulliparlara göre daha fazla olduğu sonucu elde edildi. Ancak yazıda artan parite sayısı ile etkinlik arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmadığı da belirtildi. Biz de çalışmamızda 2 ve üstü parite değerlerinde dinoprostion başarısının artmış olduğunu göstermemize rağmen ikinin altındaki parite değerlerinde dinoprostion başarısının arttığını ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı değere çok yakın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0.065$).

Gestasyonel yaştan PGE2 başarısı üzerine olan etkisi yine çokça çalışılmış olup, Daslakis ve arkadaşları, Karaiskakis ve arkadaşları, Yogev ve arkadaşları prematurite ile beraber dinoprostion başarısızlığının arttığını belirtmişlerdir [74] [76] [80] . Buna karşı bir tez olarak ta Grigsby ve arkadaşları ileri gestasyonel yaşta prostaglandin reseptör seviyesindeki azalmaya bağlı olarak prostaglandin tedavisine cevabın azaldığını bildirmişlerdir [83] . Bizim sonucumuz ise bu iki görüşten farklı olarak gestasyonel yaştan tedaviye cevabı belirlemede herhangi bir etkisi olmadığı yönündedir.

Çalışmamızda bishop parametrelerinden servikal açıklık ve servikal dilatasyon da değerlendirildi. Bu parametrelere hastanın dinoprostion tedavisine

başlamadan hemen önce bakıldı ve 1 cm ve üstü servikal açıklıkta dinoprostun başarısının arttığı 1 cm ve altındaki değerlerde ise dinoprostun başarısının azaldığı görüldü. Bishop parametrelerinden servikal dilatasyonun doğum indüksiyonuna başarıda en önemli parametre olduğu daha önce birçok otör tarafından ifade edilmiş olmasına rağmen[84] [85] [86] [87] [88] [89] dinoprostun tedavisindeki başarıya olan etkisi fazla araştırılmamıştır. Bizim sonuçlarımızla korele bir şekilde Melamed ve arkadaşları servikal açıklığın 1 cm altında olmasının 10 mg yavaş salınlı dinoprostun başarısını olumsuz yönde etkilediğini belirtmişlerdir [78] .

Servikal efasmanda ise çalışmamızda açıklık yüzdesinin tedaviye karşı başarıyı belirleyen temel parametrelerden biri olduğu artan yüzdelerle beraber dinoprostona karşı başarının arttığı gösterilmiştir. Özellikle %50 efasmanı bulunan hastalarda başarı %85 leri bulmaktadır.Yine bu konuda en kapsamlı araştırma Melamed ve arkadaşları tarafından 2009 da yapılmış olup onlar da %50 altındaki efasman değerlerinde başarının oldukça azaldığını belirtmişlerdir.

Dinoprostun tedavisindeki etkin ph değerinin saptanması üzerine de birçok araştırma yapılmıştır. 2000 yılında Connie S di Marco nun çalışmasında ph değişikliklerinin hastaların doğum zamanına, servikal dilatasyon artma hızına, bishop skorunu değiştirme hızına herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen [90] yine amerikan kaynaklı 2002 yılında Ramsey ve arkadaşları tarafından artmış ph değerinin dinoprostun tedavisinin hastaların eylem sırasında aktif faza geçme hızını , doğum süresini ve servikal açıklığı artırma süresini anlamlı derecede artırdığı iddia edilmiştir [91] . Biz çalışmamızda ph üzerine bu kadar farklı parametre çalışmasak ta tedaviye olumlu cevap veren grupta vajinal ph değerini, tedaviye olumsuz cevap veren gruba nispeten, anlamlı derecede yüksek bulduk. Tedaviye olumlu cevap veren grupta ortalama vajinal ph 5.4, tedaviye olumsuz cevap veren grupta ise ph 4.1 çıkmıştır. Bu sonuçlar ışığında artan ph değerlerinde 10 mg yavaş salınlı dinoprostun tedavisinin

başarısının yüksek olduğu kabul edilebilir. Ancak yüksek vajinal ph larda uterin taşisistol, uterin hipertonus, uterin hiperstimülasyon gibi patolojik uterin aktivitelerin artabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda dinoproston tedavisinin başarısı üzerine fetal ultrasonografik değerlendirme ile ilgili parametrelerin etkisini araştırdık. Bu amaçla fetal abdomen çevresi (AC) ve parietal kemikler arası mesafe (BPD) tedavi öncesi ölçüldü ve tedaviye olumlu cevap veren grup ile tedaviye olumsuz cevap veren grup arasında sonuçlar karşılaştırıldı. Tedaviye olumlu cevap veren grupta ortalama karın çevresi(AC) 336.35 mm parietal kemikler arası mesafe(BPD) ise 90.81mm iken tedaviye olumsuz cevap veren grupta ortalama karın çevresi(AC) 339.21 mm parietal kemikler arası mesafe(BPD) ise 91.84 mm bulunmuştu. Sonuçlar incelendiği zaman hem karın çevresi ortalamasının hem de parietal kemikler arası mesafenin tedaviye başarı ile yanıt veren grupta daha az olduğu görülmüştür. Fakat her iki değer için de fark, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır($p:0.12$ ve $p:0.12$). Bu hususta literatürde herhangi bir yayın bulunmamaktadır.

Çalışmaya başlamadan önceki literatür incelememizde dinoproston uygulanan hastaların ne kadar süre sonra uterin kontraksiyonlarının başladığı ile ilgili bir çalışma yapılmadığını gördük. On mg Dinoproston uygulandıktan sonra hastaların ne kadar zamanlık bir süreçte ilk kontraksiyon ve etkin kontraksiyon oluşturacağını kaydetmek amacı ile bütün tedavi uygulanan hastalara fetal ekokardiyografi ile yakın takip yapıldı. Bunun sonucunda tedaviye olumlu cevap veren grupta, tedaviye olumsuz cevap veren gruba göre, ilk kontraksiyonun 120, etkin kontraksiyonun ise 180 dakika kadar daha erken geliştiği izlendi. Her iki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar eşliğinde dinoproston tedavisine uterin kontraksiyon olarak erken cevap veren hastalarda, tedavi başarısının daha iyi olduğundan bahsetmek doğru olacaktır.

Fetal ağırlıkların ortalamaları her iki grup içinde karşılaştırılmış ve tedaviye başarı ile cevap veren grupta fetal ağırlık ortalaması 3197 gramken, tedaviye olumsuz cevap veren grupta fetal ağırlık ortalaması 3336 gram bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fetal ağırlık üzerine yaptığımız ikinci istatistiksel çalışma ise fetal ağırlıkları 3 e bölerek (3500 gram altı, 3500-4000, 4000 gram üstü) bu ağırlıklar arasında tedaviye cevap hususunda fark olup olmadığını araştırdık. 3500 gram altında %66.6 lara ulaşan tedaviye olumlu cevap verme oranı 3500 gram üstünde %44.4 lerde kalmış olup aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.029$). Buradan şu sonuç çıkarılabilir ki yüksek olmayan doğum ağırlıklarında özellikle 3500 gram altında 10 mg yavaş salımlı Dinoproston tedavisine karşı elde edilen başarı oldukça yüksektir. Bizim çıkarımlarımızdan farklı olarak Melamed ve arkadaşları fetal ağırlık olarak 2500 ve altındaki değerlerin dinoproston tedavisine karşı başarısız olduğunu tanımlamışlardır [78] .

Son olarak tedaviye başarı ve başarısızlık ile cevap veren gruplar arasında sezaryen oranlarını karşılaştırdığımız zaman tedaviye başarı ile cevap veren grupta sezaryen oranları %26.9, tedaviye başarısızlıkla cevap veren grupta ise %94.8 çıkmıştır. Bizim sonuçlarımız Melamed ve arkadaşlarının %11.7 ve %62.3 sonucuna göre biraz daha yüksek çıkmıştır [78].

Sonuç olarak 10 mg yavaş salımlı Dinoproston tedavisi öncesi hastaların fizik muayene, ultrasonografik inceleme ve obstetrik anamnez ile hastaların tedaviye muhtemel yanıtları anlaşılabilir. Gebelik sayısı yüksek olanlarda, servikal açıklığı ve servikal efasmanı fazla olanlarda, ilk ve etkin kontraksiyonların erken çıkması halinde, vajen phsı yüksek kişilerde, fetal ağırlığın 3500 altında olması halinde 10 mg yavaş salımlı Dinoproston vajinal ovüle karşı elde edilen başarı artmaktadır.

REFERANSLAR

1. Danforth, D.N., et al., *The effect of pregnancy and labor on the human cervix: changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans*. Am J Obstet Gynecol, 1974. **120**(5): p. 641-51.
2. Leppert, P.C., *Anatomy and physiology of cervical ripening*. Clin Obstet Gynecol, 1995. **38**(2): p. 267-79.
3. Word, R.A., et al., *Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts*. Semin Reprod Med, 2007. **25**(1): p. 69-79.
4. Canty, E.G. and K.E. Kadler, *Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis*. J Cell Sci, 2005. **118**(Pt 7): p. 1341-53.
5. Smith, G.C., et al., *Effect of gestational age, corticosteroids, and birth on expression of prostanoid EP receptor genes in lamb and baboon ductus arteriosus*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **37**(6): p. 697-704.
6. Minamoto, T., et al., *Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**(1): p. 138-44.
7. Leppert, P.C., J.M. Cerreta, and I. Mandl, *Orientation of elastic fibers in the human cervix*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **155**(1): p. 219-24.
8. Danforth DN: *The morphology of human cervix clinic*. Obstet Gynecol:26,5,7-13:1983.
9. Hertelendy F, Zakar T. *Prostaglandins and the myometrium and cervix*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.;70(2):207-22,2004. Review.
10. Uldbjerg N, Ilmsten U, Ekman G: Clin Obs. Gynecol 26:14-26, 1986.
11. 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.m.b Austria,p 9-32,1988.
12. Thurnav GR, Rayburn WF: *Cervical ripening agents and uterine stimulants*. In Rayburn WF, Zuspan FP: *Drug therapy in obstetrics and Gynaecology*, 3rd ed. St Louis, Mosby Year Book. P229,1993.
13. Shmygol A, Gullam J, Blanks A, Thornton S. *Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility*. Acta Pharmacol Sin. 27(7):827-32,2006.
14. Gordon A and Calder AA: *Cervical ripening*. Br J Hosp Med.30,52-60,1983.
15. Parashi S, Bonabi NB, Rashidi A. *Re: Oxytocin induction of labour: a comparison of two protocols*. Aust N Z J Obstet Gynaecol.45(6):540,2005.
16. Leppert PC. *Cervical softening, effacement and dilatation: A complex biochemical cascade*. Journal of Maternal and Fetal Medicine.1992;213-223.
17. Rodney K. Edwards, MD and Douglas S. Richards, MD *Preinduction Cervical Assessment* Clinical Obstetrics And Gynecology 2000 Sep Vol 43, 433 -439.
18. Burnett JE Jr. *Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor*. Obstet Gynecol. 1966 Oct;28(4):479-83.
19. *Fetal macrosomia*. ACOG Technical Bulletin Number 159--September 1991. Int J Gynaecol Obstet. 1992 Dec;39(4):341-5.
20. Crane, J.M., T. Delaney, and D. Hutchens, *Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(1): p. 37-44.
21. Hatfield, A.S., L. Sanchez-Ramos, and A.M. Kaunitz, *Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(2): p. 186-92.
22. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Lirion D. *Mechanical methods for induction of labor*. Cochrane database Syst Rev 2003;1.
23. Hamid Hadi, MD *Cervical Ripening and Labor Induction: Clinical Guidelines*. Clinical Obstetrics And Gynecology 2000 Sep Vol.43 524-536.

24. C. David Adair *Nonpharmacologic Approaches to Cervical Priming and Labor Induction Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 447-454.
25. McColgin, S.W., et al., *Stripping membranes at term: can it safely reduce the incidence of post-term pregnancies?* *Obstet Gynecol*, 1990. **76**(4): p. 678-80.
26. Allott, H.A. and C.R. Palmer, *Sweeping the membranes: a valid procedure in stimulating the onset of labour?* *Br J Obstet Gynaecol*, 1993. **100**(10): p. 898-903.
27. Guinn, D.A., et al., *Extra-amniotic saline, laminaria, or prostaglandin E(2) gel for labor induction with unfavorable cervix: a randomized controlled trial.* *Obstet Gynecol*, 2000. **96**(1): p. 106-12.
28. Sherman, D.J., et al., *Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review.* *Obstet Gynecol Surv*, 1996. **51**(10): p. 621-7.
29. Fraser, W.D., et al., *Effect of early amniotomy on the risk of dystocia in nulliparous women. The Canadian Early Amniotomy Study Group.* *N Engl J Med*, 1993. **328**(16): p. 1145-9.
30. Garite, T.J., et al., *The influence of elective amniotomy on fetal heart rate patterns and the course of labor in term patients: a randomized study.* *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **168**(6 Pt 1): p. 1827-31; discussion 1831-2.
31. Rouse, D.J., et al., *Active-phase labor arrest: a randomized trial of chorioamnion management.* *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(6): p. 937-40.
32. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap III, John C. Hayth, Katharine D. Wenstrom. *Induction and Augmentation of Labor; Williams Obstetrics* 2001 page 469-81.
33. 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.
34. Scher J, Jeng DY, Moshirpor J, Kerenyi TD: *A comparison between vaginal prostaglandin E2 suppositories and intrauterine extra-amniotic prostaglandins in the management of fetal death in utero.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137; 769-772, 1980.
35. 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.
36. 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.
37. Bouvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. *Mechanical methods for induction of labour.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001233.
38. Guy I. Benrubi, MD *Labor Induction: Historic Perspectives. Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol.43 429-432.
39. Speert H. *Obstetrics And Gynecology In America: A history.* Baltimore: Waverly Pres, 1980.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Speroff L, Glass R, Kase NG *Clinical gynecological endocrinology and infertility. Sixth edition,* Baltimore, p351-378, 492, 1994.
44. Yıllar O. *Eikosanoidler: Prostaglandinler, tromboksanlar, lökötrienler ve ilgili bileşikler.* Özünür Z.(ed) *Temel ve Klinik Farmakoloji.* Cilt II. Barış Kitapevi. Ankara 1995: 387-407.
45. Keirse MJ, Thiery M, Parewijck W, Mitchell MD. *Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor.* *Prostaglandins.* 1983 May;25(5):671-82.
46. Rofo A, Abramovici H, David A, Atad J, Lewin A. *Extraovular instillations of normal saline for termination of midtrimester pregnancy.* *Int J Gynaecol Obstet.* 1980;18(5):351-3.

47. Ylikokala O. Prostaglandins and Endometriosis. *Gynec Endocr* 1988; 2(Supp 2):45.
48. Mizuno M. Role of Prostaglandins in egg implantation. *Gynec Endocr* 1988; 2(Supp 2):31.
49. Wakeling AE, Wyngarden LJ. Prostaglandin receptors in the human, monkey and hamster uterus. *Endocrinology*. 1974 Jul;95(1):55-64.
50. De Ruiter J, Prostaglandins and Eicosanoids. *Principles of Drug Action*, Fall, 2002.
51. Calder AA: Cervical ripening in prostaglandins and their inhibitors in clinical obstetrics and gynecology Ed: Bygdeman M, Berger Gs and, Keith L. MTP press Ltd. Lancaster, Boston 154, 1986.
52. Aksu MF Prostaglandinler ve reproduktif sistem, *Reproduktif Endokrinoloji. Jinekolojik Endokrinoloji Derneği Yayını*, İstanbul, s121-134, 1990.
53. Clark E, Prostaglandins and the reproductive cycle in *Gynecology and Obstetrics Vol 5*, Ed: Sciarra JJ, Harper and Dow, Publishers, Chap 42s 1-10:1984.
54. Ziemann 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.
55. 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.
56. van Gemund, N., et al., A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG*, 2004. **111**(1): p. 42-9.
57. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Induction of Labor with misoprostol. Committee Opinion No 228, November 1999a.
58. 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.
59. 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.
60. 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; discussion 369-71.
61. Plaut, M.M., M.L. Schwartz, and S.L. Lubarsky, Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **180**(6 Pt 1): p. 1535-42.
62. Frank R. Witter, MD Prostaglandin E2 Preparations for Preinduction Cervical Ripening *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 469-474.
63. Leszczynska – Gorzelak B, Laskowska M, Oleszczuk J. Comparative analysis of the effectiveness of misoprostol and prostoglandin E2 in the preinduction and induction of labor. *Med Sci Monit*. 2001 Sep – Oct; 7(5):1023-8.
64. Owen, J., et al., A randomized, double-blind trial of prostaglandin E2 gel for cervical ripening and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(4 Pt 1): p. 991-6.
65. Brindley, B.A. and R.J. Sokol, Induction and augmentation of labor: basis and methods for current practice. *Obstet Gynecol Surv*, 1988. **43**(12): p. 730-43.
66. Sitruk-Ware R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):48-55. Epub 2006.
67. Karim SMM et al Menstruel induction with vaginal administration of 16,16 dimethyl trans delta 2 PGE1 methyl ester prostaglandins 14:615-618, 1977.
68. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002865.
69. 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.

70. Ekerhovd, E., et al., *Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2 alpha), and prostaglandin E(2)*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **186**(4): p. 745-50.
71. Osman, I., et al., *The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin E2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term*. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. **194**(4): p. 1012-21.
72. Ayaz, A., et al., *Induction of labor: a comparative study of intravaginal misoprostol and dinoprostone*. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2010. **49**(2): p. 151-5.
73. Bortolus R. *Determinants of response to intracervical prostaglandin E2 for cervical ripening. Gruppo di Studio sull'Induzione del Travaglio di Parto*. *Eur J Obstet GynecolReprod Biol* 1999;87:137–141.
74. Daskalakis G, Thomakos N, Hatzioannou L, Mesogitis S, Papantoniou N, Antsaklis A. *Sonographic cervical length measurement before labor induction in term nulliparous women*. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:34–38.
75. Caliskan E, Dilbaz S, Gelisen O, Dilbaz B, Ozturk N, Haberal A. *Unsucessful labour induction in women with unfavourable cervical scores: predictors and management*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:562–567.
76. Karaiskakis PT, Rayburn WF, Smith CV, Woods RE. *Failed induction of labor despite sequential prostaglandin E2 therapy*. *Am J Perinatol* 1991;8:128–130.
77. Ref. Kelly AJ, J Kavanagh, J Thomas: *Vaginal Prostaglandin (PGE2 and PGEF2a) for Induction of Labor at Term*. *Cochrane Database Syst Rev*, 4;2003.
78. Melamed, N., et al., *Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted?* *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010. **23**(6): p. 536-40.
79. A.A. CALDER ve I.Z. MacKENZIE. *Review of Propess – A controlled release Dinoprostion (prostaglandin E2) Pessary*. *J. Obstet. Gynecol (17) Suppl 2*, S63-S67; 1997.
80. Melamed N, Yogev Y, Hadar E, Hod M, Ben-Haroush A. *Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 at preterm*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:63–67.
81. Yogev Y, Ben-Haroush A, Gilboa Y, Chen R, Kaplan B, Hod M. *Induction of labor with vaginal prostaglandin E2*. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:30–34.
82. Prysak M, Castronova FC. *Elective induction versus spontaneous labor: a case-control analysis of safety and efficacy*. *Obstet Gynecol* 1998;92:47–52.
83. Grigsby PL, Sooranna SR, Adu-Amankwa B, et al. *Regional expression of prostaglandin E2 and F2alpha receptors in human myometrium, amnion, and choriondecidua with advancing gestation and labor*. *Biol Reprod* 2006;75(2):297–305.
84. Friedman EA, Sachtleben MR. *Determinant role of initial cervical dilatation on the course of labor*. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;84:930–935.
85. Friedman EA, Niswander KR, Bayonet-Rivera NP, et al. *Prelabor status evaluation II. Weighted score*. *Obstet Gynecol*. 1967;29:539–544.
86. Watson WJ, Stevens D, Welter S, et al. *Factors predicting successful labor induction*. *Obstet Gynecol*. 1996;88:990–992.
87. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, et al. *Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation*. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:1260–1261.
88. Chandra S, Crane JMG, Hutchens D, et al. *Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction*. *Obstet Gynecol*. 2001;98:2–6.
89. Crane JMG, Delaney T, Butt KD, et al. *Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol*. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2004;15:319–323.
90. Connie S. DiMarco MDa, Patrick S. Ramsey MDa, Paul L. Ogburn Jr MDa, Denise Y. Harris, PharmDa, Robert H. Heise MDa and Kirk D. Ramin MDa *Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone vaginal insert for cervical ripening/labor induction a Mayo Medical Center, Rochester, MN, USA 20 March 2000*.

91. Ramsey, P.S., et al., *Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone gel for cervical ripening/labor induction*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(4): p. 843-6.

