

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BAŞHEKİM:Doç. Dr.Ali İhsan DOKUCU

**VAJİNAL DİNOPROSTON OVÜLÜN TERM GEBELİKTE
SERVİKAL OLGUNLUĞA ETKİSİ**

KLİNİK ŞEFİ: Op.Dr.İnci DAVAS

UZMANLIK TEZİ

DR. ESER AĞAR

İSTANBUL,2006

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŐIŐLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BAŞHEKİM:Doç. Dr.Ali İhsan DOKUCU

VAJİNAL DİNOPROSTON OVÜLÜN TERM GEBELİKTE
SERVİKAL OLGUNLUĞA ETKİSİ

KLİNİK ŞEFİ: Op.Dr.İnci DAVAS

UZMANLIK TEZİ

DR. ESER AĞAR

İSTANBUL,2006

ÖZET

Amaç:

Çalışmamızda iki farklı indüksiyon ajanının etkinlik, avantaj ve dezavantajlarını kıyaslamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmaya Mayıs 2005 – Mayıs 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran değişik nedenlerle doğum indüksiyonu yapılmasına karar verilen ve serviksi uygun olmayan 37. gebelik haftasından büyük gebeliğe sahip 100 hasta katıldı. Hastalar randomize olarak oksitosin gurubu (n=50) ve PGE2 gurubuna (n=50) ayrıldı. Oksitosin gurubuna intravenöz oksitosin infüzyonu uygulandı, PGE2 gurubuna intravajinal PGE2 ovül uygulandı ve 12 saati takiben oksitosin ile doğum indüksiyonu yapıldı.

Bulgular:

Her iki guruptaki hastaların yaş, vücut kitle indeksi, gravide, parite, gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki guruptaki hastaların doğum indüksiyonu endikasyonlarının büyük çoğunluğunu postterm gebelikler oluşturmaktaydı. PGE2 ve oksitosin grubunda travaya giriş süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, doğuma kadar geçen süre açısından anlamlı fark bulunmuştur. PGE2 gurubunda sezaryen oranımız %20, oksitosin gurubunda %34 olarak saptandı

Sonuç:

Klinik uygulamada obstetrisyen preterm, term ve postterm gebeliklerde servikal olgunluğu beklemeden doğum yaptırmak zorunda kalabilir. Doğum indüksiyonunun asıl amacı hastanın müdahale ve sezaryene gerek kalmadan normal doğum yapmasıdır.

Intravajinal PGE2 ovül uygulaması oksitosin infüzyonuna göre doğum süresini uzattığı görülürken doğum indüksiyonunda güvenilirlik açısından önemli avantajlara sahiptir.

Tüm bu sonuçlara dayanarak servikal olgunlaşması yetersiz olan gebelerde dinoproston vajinal ovül kullanımının doğum indüksiyonunda etkili bir yöntem olduğunu söylemek mümkündür.

ABSTRACT

Objective:

In this study we aimed to compare the efficacy, advantages and disadvantages of two different induction agents.

Material and Methods:

This study is put into practice in Sisli Etfal Training and Research Hospital 2nd Gynecology and Obstetrics Clinic between the dates May 2005 and May 2006. A hundred of patients were chosen to have labor induction for different reasons, with unripe cervixes, having greater than 37 weeks of gestation were included in this study.

Patients were divided into two groups by randomisation: oxytocin group (n=50) and PGE2 group (n=50). Intravenous oxytocin is given to oxytocin group and intravaginal group PGE2 insertion and delivery induction is applied to the PGE2 group.

Results:

In both of the groups there weren't any significant differences between the age, body mass index, gravity, parity and gestation weeks. Indication of the induction of labour was mostly the postterm pregnancy. Although there wasn't a statistically considerable difference between the two groups in the period of active labour, time to access labour was significantly different. Cesarean section ratio was 20% in PGE2 group and 34% in oxytocin group.

Conclusion:

In clinical practice in preterm, term or postterm pregnancies the obstetrician may perform labour without waiting for the cervical ripening. The main aim of labour induction is to allow the patient deliver vaginally. Avoiding her from cesarean section or any other surgical consequences.

When comparing the two practices PGE2 is found to lengthen the period of labour and it has significant advantages in secure usage.

Within the scope of all these considerations dinoprostone vaginal ovule use in pregnant women whose cervical ripening is insufficient, is an effective method of labour induction.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Op.Dr.N. İnci DAVAS ve Klinik Şef Muavini Op.Dr.Atıf AKYOL'a; Rotasyonlarım sırasında benden yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Adil BAYKAN'a; Prof.Dr.Erbil ERGENEKON'a, Doç.Dr.Fevziye KABUKÇUOĞLU' na; Op.Dr.Ayşe HANCI' ya; eğitimimde emeklerini ve bilgilerini benden esirgemeyen uzmanlarım Op.Dr.Ahmet VAROLAN, Op.Dr.Ali YAZGAN, Op.Dr.Başak BAKSU' ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum dostlarım Dr.Sultan ÇELİK, Dr.Jale DEMİR, Dr.Figen İŞLER, Dr. Çağan YARDIM, Dr.Abdülkadir BAKAY, Dr.Özge YILMAZ, Dr.Ali BAHADIRLI, Dr.Dilek MARANGOZ, Dr.Duygu KOKULU, Dr.SERDAR ERMAN'a;

Aile Hekimi arkadaşlarım Dr.Murat İÇEN, Dr.Ali Galip DÖNMEZ, Dr.Okcan BASAT, Dr.Nevin MUTLU, Dr.Nilay SOYDAN, Dr.Gökhan SAĞLAM, Dr.Yıldıray BAŞTÜRK, Dr. Tibet ERGÜNEŞ 'e teşekkürlerimi sunarım.

Yıllardır bir gün olsun desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan babam Ruhi AĞAR, annem Gülcan AĞAR, kardeşlerim Ruhan ve İpek Oya AĞAR'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Eser AĞAR
İstanbul-2006

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv-v
GENEL BİLGİLER.....	1
• Serviksin Morfolojisi.....	1
• Gebe olmayan serviksin özellikleri.....	1
• Gebelik esnasında serviks.....	2
• Doğum öncesi ve doğumda servikal değişiklikler.....	2
• Puerperiumda servikal değişiklikler.....	2
• Servikal olgunlaşmanın biyokimyası.....	3
• Servikal olgunlaşmanın mekanizması.....	5
• Uterus kontraktilesinin mekanizması.....	5
• Servikal olgunlaşmanın hormonal kontrolü.....	6
• Servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu endikasyonları.....	7
• Servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu Kontrendikasyonları.....	9
• Serviksin değerlendirilmesi.....	9
• Servikal olgunlaştırma için ideal bir ajanın özellikleri.....	10
• Servikal olgunlaştırmanın klinik yararı.....	11
• Servikal olgunlaştırma Yöntemleri.....	11
➤ Mekanik yolla olgunlaştırma.....	11
▪ Balon Katater.....	12
▪ Laminaria.....	12
▪ Higrometrik servikal dilatatörler.....	12
▪ Membranların soyulması.....	13
▪ Amniyotomi.....	13
➤ Hormonal Yöntemler.....	14
▪ Oksitosin.....	14
i)Oksitosinin fizyoloji ve farmakolojik özellikleri.....	15

ii)Oksitosinin kullanım alanları.....	16
iii)Oksitosinin kullanım şekli.....	17
iv)Oksitosinin yan etkileri.....	17
▪ Prostaglandinler.....	19
i)Prostaglandinler:Tarihçe ve isimlendirme.....	19
ii)Prostaglandin türleri.....	20
iii)Prostaglandin biyosentezi.....	21
iv)Prostaglandinlerin metabolizması.....	22
v)Prostaglandinlerin Farmakolojik Etkileri ve Biyokimyası.....	22
vi)Prostaglandin Analogları.....	23
vii)Prostaglandinler ve Uterin Kan Akımı.....	27
viii)Prostaglandinler ve Doğum.....	28
ix)Doğumun Kolaylaştırılması.....	30
x)Prostaglandinler ve Preeklampsi	33
xi)Prostaglandinler ve Abortus.....	34
xii)Dismenore.....	36
▪ Relaksin.....	36
▪ Estradiol.....	37
▪ Mifepriston (RU-486).....	37
▪ Hyaluronidaz.....	38
▪ Kortikosteroidler.....	38
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	54
TABLolar.....	59
ŞEKİLLER.....	60

GENEL BİLGİLER

SERVİKSİN MORFOLOJİSİ

Diğer genital yapılardan farklı olarak serviks sabit bir morfolojiye sahip değildir. Gebeliğe ve doğuma yanıt olarak meydana gelen en dramatik ve ilginç değişiklikleri oluşturan organ servikstir.

GEBE OLMAYAN SERVİKSİN ÖZELLİKLERİ

Gebe olmayan kadın serviksi yaklaşık 2.5-3 cm uzunluğundadır. Ön arka çapı 2-2.5 cm, enlemesine yaklaşık 2.5-3 cm arasındadır. Bu farklılık servikal kanalın şeklini belirler. Serviks sagittal düzlemde düz, frontal düzlemde ise iğ şeklindedir. Servikal olgunlaşmanın olduğu serviks duvarı, uzunluğu boyunca yaklaşık 1 cm kalınlığındadır. Serviks iki kısma ayrılır: Portio vaginalis ve portio supravajinalis. Serviksi pelvisin merkezinde tutan oluşumlar önde pubovesikoservikal fasya, arkada sakro-uterin bağlar ve yanlarda kardinal ligamentlerdir.

Gebe olmayan serviks başlıca kollajen içeren yoğun fibröz bağ dokusundan oluşmuştur. Servikte ayrıca elastik doku vardır. Elastin serviks dokusunun %1'ini oluşturur (1,2).

Elastin: Az miktarda bulunmasına rağmen varlığı önemlidir. Doğumda serviksin hızla dilate olmasını ve doğumdan sonra serviksin normal şekline hızla dönmesini sağlar.

Fibromusküler bileşke: Serviksin bağ dokusundan korpusun miyometriumuna geçişi oldukça farklıdır. Bu geçiş 2 veya 3 mm'dir. Bazılarında daha ince, bazılarında da daha kalın olabilir. (1,2).

Kas Dokusu: Miyometrium tabakasının düz kas hücreleri aşağıya doğru uzanarak serviksin supra-vajinal kısmının dış kısmı boyunca ilerler. Düz kas dokusu normal servikal yapının %10-15'ini oluşturur. Kas fibrilleri serviksin periferinde bulunur ve düzensiz dizilmişlerdir.

GEBELİK ESNASINDA SERVİKS

Doğum yapmamış bir kadının serviksinde, gebelikte, doğum zamanına kadar mikroskopik yapıda veya genel konturlarda göze çarpan değişiklik yoktur. Sertliği kısmen yumuşar ve elle sıkıştırıldığında bu durum fark edilebilir. (1,2,3)

DOĞUM ÖNCESİ VE DOĞUMDA SERVİKAL DEĞİŞİKLİKLER

Doğum öncesi dönemde doğumu hazırlayan uterin aktivite ve doğumu başlatan değişiklikler artar. Bu dönem doğumdan önceki son 4 haftadır. 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. Ancak çok dirençli kalır ve hasarlanma olmadan elle 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 laserasyonla 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 (2,4)

PUERPERİUMDA SERVİKAL DEĞİŞİKLİKLER

Plasentanın halasından sonra serviks oldukça fazla yumuşak ve sarkıktır. Bu dönemde serviksten alınan Wedge biyopsileri incelendiğinde gebe olmayan veya gebeliğin 4. ayındaki kadınların servikslerine göre dramatik olarak farklı yapıda oldukları görülmektedir. 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 resistansı yeniden kazanır. Bir ay içinde serviks pratik olarak gebe olmayan durumunu kazanır (2,4)

SERVİKAL OLGUNLAŞMANIN BİYOKİMYASI

Birçok farklı fonksiyonları ile uterusun temel bileşenleri olan miyometrium ve serviks östrojen, progesteron, prostaglandinler, oksitosin, relaksin ve diğer agonistler yolu ile oldukça yaygın endokrin regülasyonuna spesifik yollarla cevap verir. Bugün serviksin gebelik ve doğum esnasında aktif bir rol oynadığı kabul edilmektedir (5,6,7) Gebelik ve doğum esnasında normal uterus fonksiyonu için serviks ve miyometrium arasında oldukça sıkı bir ilişki vardır. Bu ilişkideki anormallikler, bebeği olduğu gibi anneyi de riske atabilir. Miaddan önce servikal olgunlaşma düşük veya erken doğuma neden olabilir. Normal bir olgunlaşmanın zamanında olmaması uzamış doğum travayına veya sürmatür bir gebeliğe neden olabilir.

Servikte 3 temel yapı mevcuttur. Bunlar kollajen, bağ doku matriks ve düz kastır. Bunlar arasında kollajen ve bağ doku matriksinde meydana gelen değişiklikler, olgunlaşmada primer faktörlerdir. Servikteki düz kasların fizyolojik önemi hala belli değildir.

Fibröz bağ dokusunda ekstrasellüler matriks ara madde ile birbirinden ayrılmış kollajen fibrilleri ve elastinden oluşur. Kollajen, dokunun sert, gergin olmasını, elastin esnekliğini sağlar. Bağ doku matriksinin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır.

Kollajen vücutta bulunan en bol proteindir. Temel molekülüne tropokollajen de denir ve molekül ağırlığı 300.000 Dalton'dur. Birbirine paralel olan ve bir halatın bağları gibi birbirine bağlanan 3 polipeptid zincirinden oluşur. Kollajenin genetik olarak birbirinden farklı en az yedi şekli vardır. En fazla bulunan tip olan Tip I ve Tip III fibröz bağ dokusunda bulunur. Tip II

kollajen kartilajda, Tip IV kollajen bazal membranlarda bulunur. Tip V, VI, VII kollajenler ise az miktardadır ve farklı dokularda bulunur.

Elastin bir çok bağ dokusunda kollajen ile proteoglikanların birleştiği yerde bulunur. Elastin elastik fibrillerin majör bileşenidir. Bu fibrillerin birkaç kat uzama ve tekrar eski haline dönme özellikleri vardır. Kan damarlarının duvarlarında bol miktarda bulunur. Elastaz enzimi katabolizmada rol oynayabilir.

Proteoglikanlar bağ dokuları için tipiktirler. Bir protein çekirdeğine bağlı bir sürü aminoglikanlardan (mukopolisakkaritler) oluşmuştur. Glikozaminoglikaz uzun bir zincirdir. Birçok disakkarid, bir nekzoamin (glukozamin, galaktozamin) ve bir üronik asidi (glukronik asid veya iduronik asid) zincirinde taşır. Ayrıca glikozaminoglikanlara oldukça fazla hidrofilik özellikleri ile moleküle şişmiş görüntüsü veren sülfat bağları da vardır. Belli başlı proteoglikanlar şunlardır: Keratan sülfat, kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat. Proteoglikanlar kollajeni bir ceket gibi sarmışlardır.

Kollajenin Yıkılması: Kollajen yıkımında başlıca kollajenaz ile lökosit elastaz enzimleri rol almaktadır. Kollajenaz primer etkili, elastaz ise granülosite bağlı inflamasyon reaksiyonları ile etkilidir. Katepsin B ve kollajenolitik katepsin ile intrasellüler yıkımı takip eden fagositoz da keza etkilidir. Ancak etkileri kollajenaz enzimi ile fibriller yıkıldıktan sonra olur.

Fibroblast, polimorfonükleer lökosit gibi birçok hücre kollajenaz üretme yeteneğine sahiptirler (6,7,8). Lökosit elastaz, polimorfonükleerlerdeki azurofil granüllerde lokalize olan bir serin proteazdır. Elastinden başka kollajen, fibrin, fibrinojen, kıkırdak proteoglikanlarını da yıkabilir.

SERVİKAL OLGUNLAŞMANIN MEKANİZMASI

Fertil gebe olmayan bir kadının serviksi %80 su içerir. Kuru materyalde en fazla bulunan bileşik kollajendir. Kollajen kuru maddenin %85'ini oluşturur. (7,9)

Servikal olgunlaşma esnasında inaktif zimojenlerin ve diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile kollajenazın sentezi olmaya başlar. Kollajenaz ve serviksteki diğer spesifik proteazlar sayesinde önce kollajenin temel yapısı bozulur. Yıkılan kollajen parçaları katepsinler gibi spesifik olmayan diğer bazı enzimlerle daha fazla bölünür.

Klinik ve deneysel çalışmalar servikal olgunlaşmada glikozaminoglikanların önemini desteklemektedir. Dermatan sülfat, kondroidin sülfat ve hyalüronik asit'in serviksteki konsantrasyonları kadınlarda gebeliklerin önemli bir kısmında değişmeden kalır. Ancak terme yakın dönemde dermatan sülfat azalırken hyalüronik asit konsantrasyonu gebe olmayan döneme göre %6'dan %33'e yükselir. Hiyaluronik 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. Kollajenin azalması ve dermatan ile kondroitin sülfat oranında azalma serviksin esnekliğini ve genişleme kabiliyetini çabuklaştırır. Servikal olgunlaşma olurken eş zamanlı olarak miyometriyumda doğumun başlangıcının hücresel kanıtları vardır. Örneğin östrojen ve oksitosin reseptörlerinin sentezi, gap junctionların oluşumu, hücresel artışı gibi olaylar oluşmaktadır ve bunlar zamanı geldiğinde düzenli ağırların oluşmasını sağlarlar (6).

UTERUS KONTRAKTİLİTESİNİN MEKANİZMASI

Myometriyumun oksitosine cevabı gebelik boyunca yavaş olarak artarken doğum başlangıcında hızlı bir artış gösterir (10,11). Endojen veya ekzojen oksitosinin myometriyal dokuya etkisi reseptör sayısı ile doğru orantılıdır. 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. Uterus kontraksiyonlarının uyarılmasında bu prostaglandinlerin tetikleyici rol oynadığı tahmin edilmektedir (11).

Myometriyal hücrelerin kontraksiyonunda en önemli faktör serbest kalsiyum konsantrasyonunun artışı ve hücre fonksiyonlarının önemli bir mediatörü olan siklik AMP (cAMP)'nin azalmasıdır (10,11). 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 artışı 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 (10).

SERVİKAL OLGUNLAŞMANIN HORMONAL KONTROLÜ

Östrojen kollajen oluşumunu ve zimojen aktivasyonunu artırmaktadır. Servikal maturasyon üzerine progesteronun inhibitör etkisi bilinmektedir.

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 ultrastrüktüel değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (5,6,8). Serviks düz kasının kontraktilesi, prostaglandinlerden etkilenir.

Relaksin ve progesteron invitro olarak miyometrium 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 (5,6).

Servikal dokunun prostaglandinleri sentez ettiği kesin olarak gösterilmiştir (6). Servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılan farmakolojik, mekanik ve kimyasal stimülüsler prostaglandinlerin amniyotik sıvı konsantrasyonlarında keza konkomittan artışa neden olmaktadır. Servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılan çeşitli tekniklerin etkilerini prostaglandinler sayesinde yaptıkları gösterilmiştir.

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA ve DOĞUM İNDÜKSİYONU ENDİKASYONLARI

Doğumun başlangıcından önce oluşan servikste klinik değişim servikal olgunlaşma olarak kabul edilir. Bu işlem fiziksel olarak araştırılabilen yumuşama, kısalma ve dilatasyonu içerir. Doğumun başlangıcı ile ilgili olarak olgunlaşma işleminin ne zaman başladığı bilinmez. 12 saat gibi kısa, 6-8 hafta kadar uzun olabilir. Servikal olgunlaşmanın endike olduğu durumlar şunlardır:

1. Abortuslar: Missed abortus, elektif abortus ve medikal abortuslar
2. Trofoblastik hastalıklar
3. Konjenital anomaliler
4. İntrauterin fetüs ölümü
5. Yüksek riskli gebelikler: Preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme geriliği, postterm gebelikler, RH uyuşmazlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon
6. Teşhis amacıyla yapılacak intrauterin müdahalelerde: Probe küretaj, histeroskopi, vs.

Vajinal doğum veya müdahale öncesi serviks olgunlaşmış olmalıdır. Aksi halde uterus kontraksiyonlarına yanıt vermeyecektir. Böylece doğum

indüksiyonunun başarısı servikal olgunlaşma derecesine bağlıdır. Doğum indüksiyonu için oksitosin infüzyonu, amniyotomi ile birleştirilirse bile eğer serviks uygun değilse başarısızlığa uğrayabilir. Başarısız indüksiyonlarda sezaryen insidansının %50 kadar yüksek olduğu rapor edilmektedir.(12). Caldır ve arkadaşları serviksi olgunlaştırılan hastalara göre, hazırlanmamış serviksi olan hastalara oksitosin infüzyonu ile birlikte amniyotomi uyguladıklarında bu tür hastalarda doğum süresi, maternal ateş, sezaryen, fetal asfiksinin fazla olduğunu göstermişlerdir (12,13). Doğumun oksitosinle indüksiyonu, spontan doğumlara göre daha fazla variable ve geç deselerasyon gösterme riski taşır. (14)

Ne hastanın ne de doktorun rahatı için elektif indüksiyon kavramı American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından önerilmez. Bu uygulama özellikle nulliplarlarda sezaryen doğum oranının artması ile ilişkilidir (15). Gebeliğin sonlandırılması anne ve fetüs 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 oluştururlar. Bu gibi durumlar coğrafik (dağlık bölge) veya mevsimsel (kış koşulları) koşullarla 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 olduğudur. Komplikasyonlara koryoamniyonit ve artmış sezaryen doğum dahildir. İkincisi basitçe uterusun doğum eylemine zayıf olarak hazırlanmasına bağlı olabilir; örnekler arasında "olgunlaşmamış serviks" veya etkili senkronize kontraksiyonlar gerçekleştiremeyen miyometriyum akla ilk gelenlerdir. Doğum eylemi ile ilişkili sezaryen doğumlardaki artışın, özellikle "olgunlaşmamış serviks" durumunda olduğu gibi indüksiyon girişimi süresine dair doktorların kişisel tercihlerinden etkilenmesi muhtemeldir. Örneğin, nullipar bir kadında postterm sadece 4-6 saatlik intravenöz oksitosin ile doğum eylemi indüksiyonu girişiminin başarılı olması beklenmez (15). O halde, ne

indüksiyon ne de başlama süresine, doğum eyleminin başarılı ilerlemesi beklentisi ile birlikte, yeterli dikkat gösterilmemektedir. Geniş bir spektrumda bireysel doktor yönetimini içeren daha kesin verilere ihtiyaç vardır.

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA ve DOĞUM İNDÜKSİYONU KONTRENDİKASYONLARI

Doğum eylemi indüksiyonuna kontrendikasyon teşkil eden uterin, maternal veya fetal pek çok durum vardır. Bu kontrendikasyonların çoğu spontan doğum eylemi ve doğumu imkansızlaştıran durumlarla benzerlik gösterir. Uterin kontrendikasyonlar primer olarak klasik insizyon veya uterin cerrahi gibi daha önceden oluşmuş bazı engellerle ilişkilidir. Plasenta previa da doğum eylemini imkansızlaştırır. Fetal kontrendikasyonlar belirgin makrozomi, hidrosefali gibi bazı fetal anomaliler, malprezentasyonlar veya şüpheli fetal durum gibi nedenleri içerir. Maternal kontrendikasyonlar maternal vücut ölçüleri, pelvik anatomi, aktif genital herpes gibi seçilmiş tıbbi koşulları içerir.

SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Intrauterin bir müdahale veya doğum indüksiyonu yapılmadan önce serviks değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme genellikle serviks fiziksel özelliklerine göre yapılır. İlk kez Bishop serviks fiziksel özelliklerini numaralandırıp bir pelvik skor tablosu yapmıştır. (Tablo 1) (33).

Tablo 1. Bishop Skorlama Sistemi

Skor	Faktör				
	Dilatasyon (cm)	Efasmn (%)	Seviye*	Servikal kıvam	Servikal pozisyon
0	kapalı	0-30	-3	Sert	Posterior
1	1-2	40-50	-2	Orta	Midpozisyon
2	3-4	60-70	-1.0	Yumuşak	Anterior
3	≥ 5	≥ 80	-1, +2	—	—

*Seviye -3/+3 skalasını yansıtır.

Bishop'dan (1964) izin alınarak alıntı yapılmıştır.

Pelvik skoru 9 veya üzerinde olan hastaların indüklenerek 4 saatten daha kısa bir zamanda doğurdukları gösterilmiştir. (12,16) Yüksek bir puana sahip olduğunda servikal olgunlaşmanın var olduğu kabul edilir ve serviksi daha fazla olgunlaştırmak için bir girişime gerek yoktur. Bu noktada serviks doğuma optimal olarak hazırdır. Bu durum Friedman ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (17). Bu yazarlar, Bishop'un skorumu kullanarak servikal skor ile indüksiyonun başarı veya başarısızlık oranları arasındaki ilişkiyi gösterdiler. 9 veya daha fazla puanı olan tüm hastalarda doğum başarılı bir şekilde indüklendi. 5-8 puan arasında indüksiyonu, başarısızlık oranı %5.4 ve daha az puanı olanlarda ise %20 olarak bulundu. Buradan 4 ve daha az puanı olanlarda servikal hazırlamanın gerekli olduğu sonucu çıkarılabilir. (12,17).

Colder ve ark. ile Wingerup Bishop skorumasına benzer sistemler yayınlamışlardır. Bu yöntemlerin tümü kişiden kişiye değişen subjektif bulgulara bağlıdır. Doğumda servikal esneklik ve dilatasyonu değerlendirmek için invivo metotlar Nevman ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Esnekliği değerlendirmek için servikal kanal içine bir balon yerleştirilir. Basınç ve hacim arasındaki ilişki ölçülür. Hacim balonun doldurdu sıvı miktarından ölçülür (12,13,16)

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA İÇİN İDEAL BİR AJANIN ÖZELLİKLERİ

İdeal servikal olgunlaştırıcı ajan, doğal olgunlaşma işlemi esnasında meydana gelen değişikliklere benzer servikal değişiklik yapmalıdır, kontraksiyon oluşturmamalıdır. Hiçbir yolla uterin kan akımını veya total plasental birimi etkilememelidir. Ek olarak olgunlaştırma işleminde laminarya ve ekstraamniyotik PGF2 α kullanılan vakalarda fetal distres rapor edilmiştir. Bu yüzden, uterin aktivite esnasında, eğer çocuk risk altında ise olgunlaştırma işleminin başında olsa bile devamlı fetal monitörizasyon gereklidir. İdeal bir olgunlaştırıcı ajan annenin durumunu etkilememelidir: Fazla bulantı, kusma, diyare, enfeksiyon gibi rahatsızlıklara yol açmamalıdır. Ek olarak servikal yaralanma veya uterus perforasyonu gibi travmalar ile kadının sonraki gebeliklerini etkilememelidir. Bu ajan güvenilir ve pratik

olmalıdır. Depolanması ve hazırlanması zor olmamalıdır. Ajan hedef organa etkili olmalıdır. Ekonomik olmalıdır (18).

Servikal olgunlaşma için çeşitli yöntemler kullanılmış ve kullanılmaktadır: Mekanik olgunlaştırma, lokal hormon ve enzimler, intravenöz hormonlar ve prostaglandinler.

SERVİKAL OLGUNLAŞMANIN KLİNİK YARARI

Gebeliğin devamı veya sonlandırılması için karar verirken Obstetrik Denge göz önüne alınarak karar verilmelidir. Eğer gebeliğin riski devam eden gebelikte ağır basıyorsa gebelik sonlandırılmalıdır. (19)

Terme gelmiş bir gebede önemli sorunlardan biri serviksin durumudur. Serviks rijit olduğu zaman uygun olmayan metotlarla doğumun indüksiyonu genellikle kötü sonuçlara neden olacaktır.

Mekanik olarak gebeliği sonlandıran müdahaleler sırasında veya sonrasında daha fazla servikal laserasyon, kanama, uterus perforasyonu, enfeksiyon oluşarak sonraki gebeliklerde servikal yetmezlik, prematür doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek doğma riskini arttırmaktadır (19,20). İntraservikal PGE2 uygulaması bu işlemleri kolaylaştırdığından yan etkiler daha az sıklıkla görülecektir. İngiltere ve İsveç'te bu konuda yapılan geniş çapta araştırmalar rijit serviksli hastalarda müdahaleli doğumların önemli bir şekilde azaldığını göstermektedir (20). Ulmsten ve arkadaşları, PGGE2 jel intraservikal uygulayarak, çeşitli tıbbi nedenlerle oranı %25'den %10'a düşürmüşlerdir (21).

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

A-MEKANİK YOLLA OLGUNLAŞTIRMA

Yıllardır servikal olgunlaştırmayı sağlamak amacı ile birçok mekanik yöntem rapor edilmektedir. Bunlar: bujiler, dilatörler, bitki kökleri, kataterler, laminarya, süngerler, kerpetenler, keseler, balonlardır.

BALON KATETER

Bir balon kateter yardımı ile servikal dilatasyon ilk olarak Woodman tarafından Barnes' a ithaf edilmiştir (15). Günümüzde bu metot pek çok değişik şekilde uygulanmaktadır. Sherman ve arkadaşları, balon kateteri ile yapılan 13 çalışmanın sonuçlarını özetlemiştir ve serum fizyolojik infüzyonu ile birlikte olsun veya olmasın metodun Bishop skorlarında hızlı bir iyileşme ve doğum eyleminde kısalma ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu 13 çalışmada sezaryen doğum insidansı yüzde 4 ile 46 arasında değişmektedir (22,23).

LAMİNARİA:

Kurutulmuş yosundan elde edilen laminarya fitilleri bugün Amerika Birleşik Devletlerinde induksiyon öncesi olgunlaştırma için en yaygın kullanılan yöntemdir (15). Laminarya fitilleri okyanus sularında yaşayan "laminarya digitata veya laminarya japonica'nın gövdelerinden yapılmaktadır. Gövdeleri kesilir, kabuğu soyulur, kurutulur, sterilize edilir ve paketlenerek hazırlanır. Higroskopik laminarianın proteoglikan komplekslerinden fazla miktarda sıvı çektiği ve onların yapısını bozarak serviksi yumuşatıp dilate ettiği kabul edilmektedir. Anhidroz magnesium sülfat ile doyurulmuş bir polivinil alkol polimeri süngeri olan "lamitel" sentetik laminarya fitili olarak kullanılmaktadır ve Nicalaides ve yardımcıları tarafından etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu sentetik dilatatörün geleneksel deniz yosunlarından daha fazla serviksi dilate ettiği iddia edilmektedir (15). Laminarianın kullanımının kritiği birkaç noktada toplanmaktadır. Bu teknik yavaş etki göstermektedir. Tam etkili olması için 12 saat veya daha uzun bir süreye gerek vardır. Yerleştirmesi sırasında membran rüptürü oluşabilir. Yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak enfeksiyona neden olabilir (15).

HİGROMETRİK SERVİKAL DİLATATÖRLER

Higrometrik servikal dilatatörler ile servikal dilatasyonun başlatılmasının gebeliğin terminasyonundan önceki etkinliği uzun süredir kabul edilmektedir (15). Yasayabilir bir gebeliğin doğum eylemi induksiyonu

için higrometrik dilatatörler ile "olgunlaşmamış servikte gelişme sağlanması ile ilgili elimizde az bilgi mevcuttur. Krammer ve arkadaşları ve Gilson ve arkadaşları, higrometrik dilatatörler ile servikal durumda hızlı bir gelişme sağlandığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte sezaryen doğum oranına veya randomizasyondan doğuma kadar geçen zamana yararlı bir etkileri olmamıştır (15).

MEMBRANLARIN SOYULMASI

Membranların "soyulması" veya "süpürülmesi" ile doğum indüksiyonunun gerçekleştirilmesi göreceli olarak sık bir uygulamadır. McColgin ve arkadaşları 180 kadını içeren randomize bir çalışmada, membranların soyulması işleminin güvenli ve postterm gestasyon insidansının azalması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar membran soyulması işlemi ile birlikte plazma prostaglandin seviyelerinde anlamlı yükselme gözlemlemişlerdir. Rüptüre membranlar, enfeksiyon ve kanama artmamış ve postterm gebelik indüksiyonu soyulma ile birlikte anlamlı azalma göstermiştir (15,39,40,41,42).

AMNİYOTOMİ

Amniyotomi veya membranların yapay olarak rüptüre olmasına Britanya'da cerrahi indüksiyon da denmektedir, yaygın olarak doğum eyleminin indüksiyonu veya kuvvetlendirilmesinde kullanılır. Amnioreksis terimi bazıları tarafından spontan veya yapay membran rüptürünü belirtmek için kullanılırsa da, bu terim ve amniyotomi hatalı olarak sadece amniyonun rüptürünü anlatır, koryon rüptürünü değil. Diğer sık görülen amniyotomi, endikasyonları arasında fetal tehlikenin önceden tahmin edildiği zaman internal elektronik fetal kalp hızı monitörizasyonu ve doğum eylemi tatminkar olmadığı zaman kontraksiyonların intrauterin değerlendirilmesi sayılabilir (24). Spontan doğum eylemini hızlandırmak veya mekonyum tespiti için elektif amniyotomi kabul edilen ve yaygın bir uygulamadır. Bu endikasyonlar nedeniyle amniyotomi çok sık uygulandığından, dokunulmadıkları takdirde normal doğum eylemi sırasında fetal membranların ne zaman spontan olarak rüptüre olacakları hakkında bilgi bulmak çok zordur. Membranlar yapay olarak rüptüre olduğunda kordon prolapsusu riskini en aza indirmek için

çeşitli önlemler alınmalıdır. Fetal başı yerinden oynatmamak için dikkatli olunmalıdır. Fundal ve suprapubik basınç uygulayan bir asistan kordon prolapsusu riskini azaltabilir. Bazıları membranları kontraksiyon esnasında rüptüre etmeyi tercih eder. Fetal kalp hızı işlemde hemen önce ve hemen sonra değerlendirilmelidir.

Doğum eylemini hızlandırmak niyetiyle yapay olarak membranların rüptürü doğum alanında en sık uygulanan işlemlerden biridir. Bu işlemin faydasının mı yoksa zararının mı daha fazla olduğu noktası oldukça çelişkilidir. Bu çalışmaların hepsinde 5 cm dilatasyonda yapılan amniyotomi spontan doğum eylemini 1 ila 2 saat hızlandırırken toplam sezaryen doğum hızını veya oksitosin ihtiyacını arttırmamaktadır.

Spontan doğum eylemi anormal olarak yavaş geliştiğinde amniyotomi yapmak yaygın bir uygulamadır. Spontan doğum eyleminin gerçekleştiği ve doğum eylemi indüksiyonunun kullanıldığı çalışmalardan elde edilen kanıtlar ışığında amniyotominin disfonksiyonel doğum eyleminde ilerlemeyi sağlaması muhtemeldir (24).

B)HORMONAL YÖNTEMLER

Dünyanın birçok ülkesinde hem servikal olgunlaşmayı sağlamak hem de doğumu indüklemek veya kontraksiyonları artırmak için oksitosin ve prostaglandinler yaygın olarak kullanılmaktadır.

OKSİTOSİN

Sentetik oksitosin Birleşik Devletlerde ve Türkiye'de en çok kullanılan ilaçlardan bir tanesidir. Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptid hormondur ve bu nedenle Duvigneaud ve arkadaşları 1955 Nobel kimya ödülünü almıştır (25). Görünen odur ki, her doğum yapan kişi doğum sonrası oksitosin almakta ve bunların çoğu doğum eylemini indüklemek veya kuvvetlendirmek için de oksitosin almaktadırlar.

Günümüzde oksitosinin miyometrium üzerindeki etkisi ile kontraksiyonlar (gebeliğin ileri dönemlerinde) oluşturduğu ve serviksi olgunlaştırmada da etkili olduğu bilinmektedir (26).

Oksitosin hipofiz arka lobunda, hipotalamusun supraoptik ve paraventiküler çekirdeklerinden gelen aksonların ucundan salgılanır. Oksitosin salıverilmesine yol açan başlıca etkenler uterus ve vajinanın genişlemesi ve mekanik olarak uyarılması ile meme başının uyarılmasıdır. Bunun sonucu, afferent sinirlerin ucundan kalkan uyarılar refleks olarak, hipotalamusta oksitosin salıverilmesi ile ilgili nöronları uyarırlar. Hipotalamustan gelen inhibitör dopaminerjik sinirlerin arka lobdan oksitosin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadıkları sanılmaktadır (27,28). Gebelik esnasında plazmadaki oksitoin konsantrasyonu giderek artar. Doğumun başlaması ile oksitosin salgılanması ve plazmadaki düzeyi daha da artar. Bu, oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu oluşturur. Doğumun başlatılmasında oksitosinin primer bir etkisi yoktur, doğum başladıktan sonra oksitosin konsantrasyonu refleks sonucu ikincil olarak artar. Doğum olduktan sonra konsantrasyon sifıra döner.

Oksitosin oral olarak alındığında barsakta kimotripsin tarafından hidroliz ile inaktivite edilir. Burun veya ağız mukozasından veya doku içindeki injeksiyon yerinden süratle absorbe edilir. Endojen oksitosin veya dışardan enjeksiyonla verilen hormon, karaciğer ve böbreklerdeki enzimler tarafından süratle inaktivite edilir. Plazmadaki yarı ömrü 10 dakikadan daha kısadır (27,28).

Açıkça bir fetopelvik uygunsuzluk olmadığı sürece ölü bir fetus oksitosin kullanımı için kontrendikasyon teşkil etmez.

Oksitosin güçlü bir ilaçtır ancak mortal komplikasyonlar günümüzde nadirdir. Bunun tek nedeni pek çok iyi yapılmış çalışma ile uygulanış biçiminin bir sisteme bağlanması ve etkinliği ve güvenilirliğinin ölçülmüş olmasıdır. Nullipar olmayan kadınlarda bile oksitosin ile ilişkili uterus rüptürü, eğer uterusu skar yoksa çok nadirdir.

i)Oksitosinin Fizyolojik ve Farmakolojik Özellikleri

Oksitosin miyometriumun kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırır. Spontan doğum eylemindeki kadınlarda uterus kontraksiyon güçlerinin 90 ila 390 Montevideo ünitesi arasında değiştiği hesaplanmıştır. Caldeyro-Barcia ve arkadaşları(1950) ve Seitchick ve arkadaşları (1984), vajinal doğuma doğru ilerleme ile sonuçlanan ortalama veya medyan spontan uterus kontraksiyon paterninin 140 ile 150 Montevideo ünitesi arasında olduğunu bulmuşlardır. Aktif faz doğum eyleminde ilerlememe ile mücadele durumunda, intravenöz oksitosin açısından bir kontrendikasyon yok ise, spontan doğum eyleminde uterus aktivitesinin güvenli üst sınırı bilinerek karar verilir. İki saatten fazla süredir servikal değişiklik olmaksızın 200 Montevideo ünitesinin üzerinde bir uterin kontraksiyon paterni ile birlikte tamamlanmış bir latent faz mevcuttur. Aktif fazda durma nedeniyle eylemi kuvvetlendirme süresine dair daha doğru bir tavsiyeyi destekleyecek sadece seyrek veriler bulunmaktadır.

Meme bezinin salgı yapan epitel hücrelerinden oluşan alveollerin çevresindeki myoepitelyal hücreler oksitosin tarafından kasılır. Bu kasılma alveoller içindeki kan basıncını artırır ve sütün duktuslar üzerindeki sinüslere geçmesini sağlar.

Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında vazodilatatör etki yapar, bunun sonucu kan basıncını düşürür. İnsanda yeterli dozda verildiğinde sistolik ve özellikle diastolik kan basıncını düşürür. Cilt ve ekstremitelerden geçen kan akımını artırır. Kalp debisini artırır ve refleks taşikardi oluşturur (28). Oksitosin antidiüretik hormon (ADH)' a göre zayıf antidiüretik etki gösterir. Doğumu başlatmada yüksek dozda infüze edilen oksitosinin antidiüretik etkisi ve su yüklenmesi sonucu su zehirlenmesine neden olabilir. Ufak dozda verildiğinde bu etkisi belirgin olmaz (27,28).

ii)Oksitosinin Kullanım Alanları

- a) Doğumun indüklenmesi ve sürdürülmesi,
- b) Hipotonik uterus disfonksiyonunda,
- c) Doğum sonu dönemde,

- d) Uterus atonisinde
- e) Terapötik abortus, missed abortus ve intrauterin fetüs ölümlerinde intra veya ekstraamniyotik hipertonic solüsyonlar (%20 serum sale, %30 dekstroz, üre, rivanol)'ın uygulanmasından sonra ekspulsiyonu hızlandırmak için i.v. infüzyon ile oksitosin yüksek dozda verilebilir
- f) Süt boşalmasını arttırmak için
- g) Kardiyotokografide kontraksiyon stres testi için

Bugün oksitosinin en yaygın kullanım alanı term gebelerin indüksiyonu ve uterus kontraksiyonlarını arttırarak doğumun idamesi ve hipotonik uterus disfonksiyonunda uterusun aktive edilmesidir (29,31).

iii)Oksitosinin Kullanım Şekli

Doğum indüksiyonu endike olduğu zaman ve plasenta previa, baş pelvis uyuşmazlığı, fetüsün prezentasyon anomalileri, geçirilmiş sezaryen veya geçirilmiş uterus ameliyatları gibi durumların olmadığı şartlarda lavman yapılır. Parmakla su kesesinin alt ucu ayrılır ve kollum parmakla dilate edilmeye çalışılır. 1000 ml %5 dekstroz içinde 10 veya 20 ünite oksitosin ilave edilir. İ.v. oksitosin başlanılır. Dakikada 4-8 damla ile başlanılır, 15-20 dakika aralıklarla damla sayısı dakikada 24-32 damlaya çıkarılır. Kardiyotokografılarla ÇKS ve uterus kontraksiyonları yakından izlenir. 2 saatte düzenli ağrılar başlamaz ise işlem 1 gün sonra tekrarlanır. Oksitosinle indüksiyon 72 saati geçmemelidir. Serviks silinir ve açılırsa su kesesi açılır. (30,31). Su kesesinin açılmasının ağrı başlatmada önemli yeri vardır. Miad ne kadar yakın ve çocuk ağırlığı ne kadar fazla ise, su kesesinin açılması ile ağrı başlama şansı o kadar fazladır. Su kesesi açılınca gerekirse enfeksiyona karşı önlem olarak antibiyotik verilebilir. En fazla bekleme süresi kese açıldıktan sonra 12-24 saati geçmemelidir.

iv)Oksitosinin Yan Etkileri

Doğumla ilgili endikasyonlarda aşırı dozda oksitosin verilmesi uterus kontraksiyonlarını güçlendirerek uterus ve serviksin yırtılmasına ve serviksin çevresindeki dokuların zedelenmesine, hematomuna ve fetüste asfiksiye ve

ölüme neden olabilir. Yüksek dozda ve özellikle fazla miktarda sıvı ile oksitosin verilmesi su zehirlenmesine de neden olabilir(28,30,31).

Oksitosin verilenlerde yan etki olarak bulantı, kusma da görülebilir. Oksitosin infüzyonu altında doğan bebeklerde neonatal dönemde hiperbilirubinemi görülme olasılığının arttığı savunulmaktadır (28).

Oksitosin, multiparlarda veya sezaryen geçirmiş hastalarda daha sık olarak uterus rüptürü yapar. Bu hastalarda kullanılırken çok dikkatli davranılmalıdır:

- 1) Hasta gerçek travayda olmalıdır. Yalancı veya prodromal travayda olmamalıdır. Travayın en önemli belirtisi serviksin ilerleyen silinme ve açılmasıdır. Serviks en azından 3 cm'lik dilatasyona kadar ilerlemelidir.
- 2) Güvenli bir travayı engelleyecek başka herhangi bir neden olmamalıdır.
- 3) Fetüsün anormal prezentasyonları ile gross hidramnios, büyük ve tek fetüs veya çoğul gebelik gibi uterusu gerginleştiren durumlarda oksitosin infüzyonundan kaçınılmalıdır.
- 4) 5'ten fazla doğumu olan hastalarda, daha düşük paritelilere göre uterus daha kolay rüptüre olabileceğinden genelde oksitosin verilmemelidir. Aynı şekilde geçirilmiş uterin skarları olan hastalara da oksitosin verilmemelidir.
- 5) Fetüsün durumu iyi olmalıdır. Kanıt olarak ÇKS normal olmalı ve amniyotik sıvıda mekonyumla aşırı kontamine olmamalıdır.
- 6) Obstetrisyen, ilacın verilişinden sonraki ilk kontraksiyon zamanını not etmeli ve tetanik kontraksiyon olduğunda infüzyonu kesmelidir. Uterusun hiperstimülasyonunun önlenmesi zorunludur.
- 7) ÇKS ve uterin kontraksiyon paterni sık sık değerlendirilmelidir.

Oksitosin güçlü bir drogdur ve belirgin hipertonic kontraksiyonlar nedeni ile birçok bebeğin ölümüne veya sakatlanmasına neden olmuştur (20,35) Bu yüzden çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler (PG) ve ilgili yağ asidi türevleri doğal olarak meydana gelen en güçlü otokoidler arasındadır ve giderek önemli hücre düzenleyici maddeler olarak tanınmaktadır (31,32).

Bu durum, eikozanoidler üzerine olan geniş literatürde, çok sayıda klinik farmakolojik incelemelerde ve piyasaya sürülen gittikçe artan sayıdaki bileşiklerde yansımaktadır. Bununla birlikte, hepsinin fizyolojik rolü henüz iyi tanımlanmamıştır.

i) Prostaglandinler: Tarihçe ve İsimlendirme

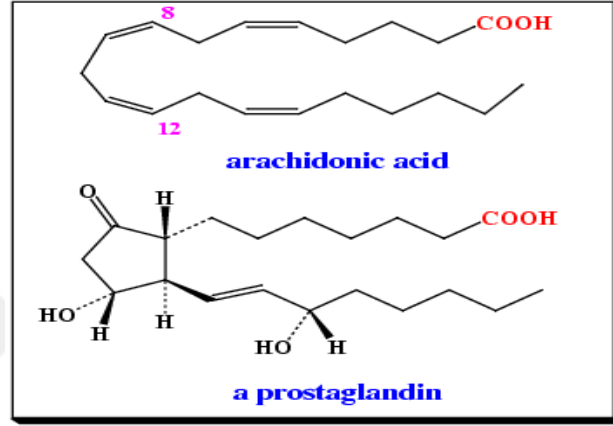
Goldblatt ve Von Euler birbirlerinden bağımsız olarak, insan semen sıvısında tavşan kan basıncını azaltan vazoaktif bir yağ asidi keşfetmişlerdi. Von Euler bu aktif maddeye prostaglandin adını vermişti; çünkü prostat bezinden kaynaklandığını sanıyordu (şimdi bu maddelerin semen veziküllerinden kaynaklandığı bilinmektedir). Kendisi prostaglandinin sperm transportunda bir rol oynadığını ileri sürmüştü. Bergstrom 1962'de ilk iki prostaglandinin yapısını saptadı ve onlara, eter ve fosfat tamponuna ayrıldıkları sıra nedeniyle prostaglandin E ve prostaglandin F adını verdi.

Bugün prostaglandinlerin isimlendirilmesi siklopentan halkasının 9 ve 11'nci konumlarına tutunmuş işlevsel gruplardaki varyasyonlarla karakterize edilen A'dan J'ye kadar olan harflerle gösterilmiş, 10 spesifik moleküler grubu tanımlar (32).

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 (56). 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. Kimyaca prostanoik asit adı verilen hipotetik doymuş bir yağ asidin türevleri olarak kabul edilirler. (Şekil 1). Bütün prostaglandinlerde 2 karbon yan zincirli aynı siklopentan halkası bulunur ve bunlar arasındaki fark satüre olma derecesine, keto veya hidoksil gruplarının sayısına ve lokalizasyonuna bağlıdır (32).

Şekil 1. Prostaglandinlerin Genel Yapısı



Prostaglandinler ilk kez sırasıyla Kurzook ve Lieb (1930), Goldblat (1934), Von Euler (1934), Bergstöm (1962), Samuelson (1963) ve Hamberg (1966) tarafından insan ve koyun semeninde gösterilmiştir. Daha sonra Pickle ve ark. (1965) tarafından menstrüasyon materyalinde, Karim tarafından ise amniyon sıvısı, serum ve kordon kanında gösterilmiştir. 1957 yılında Bergström ve Stoval PGE'yi koyun vesicula seminalisinden ve PGF'yi koyun prostatından izole etmişlerdir. Kolaylıkla izole edilmesi sonucu diğer hormonlar gibi spesifik etkisinin doğum sırasında ve reproduktif olaylar içinde (anovulasyon oluşması, pick-up, ovum transportu, impregnasyon ve implantasyon) olduğu kanıtlanmıştır (28). Günümüzde Radioimmünoassay yöntemi ile küçük düzeylerde bile saptanabilmektedir. İzole edilen birçok prostaglandin olmasına rağmen fizyolojik ve terapötik olarak en önemlileri Prostaglandin E2 ve Prostaglandin F2 α 'dır (32).

ii) Prostaglandin Türleri

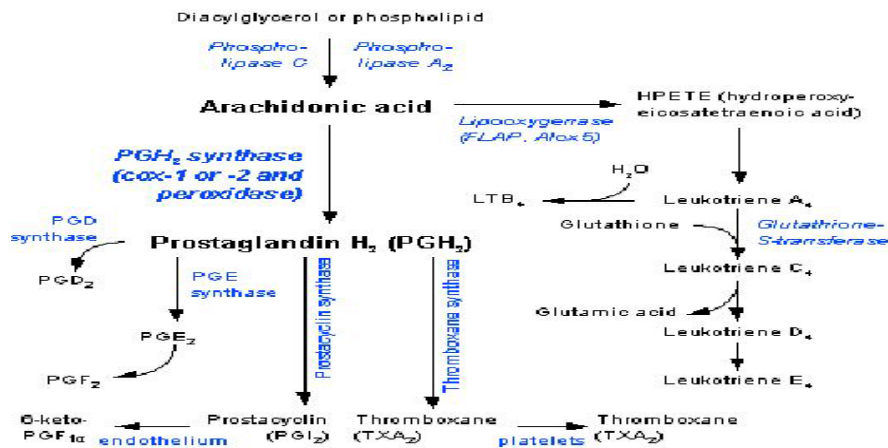
Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre prostaglandinler E, F, A, B ve C diye gruplara ayrılır. E ve F vücutta en fazla bulunanlardır. Bunlara Primer prostaglandinler denir. A, B, C bu iki

prostaglandinden türeler. Her iki gurup alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısına göre gurubu gösteren harfin alt kısmına konulan 1,2,3 sayıları ile simgelenen alt guruplara ayrılır. (PGE1 ve PGE2 gibi) Prostaglandin F' lerde gurupların halka düzleminin aynı veya ayrı tarafında olmasına göre α ve β izomerleri vardır (PGF1 α ve PGF2 α gibi). Vücutta sadece α izomeri oluşur, β izomeri oluşmaz. Dokularda en fazla bulunan ve biyolojik yönden en önemli olan prostaglandinler PGE2, PGF2 α , PGE1 ve PGA2'dir (32).

iii) Prostaglandin 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 dağılmıştır. Araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezi stabil olmayan bir C 15- hidroperoksi -C9, C11-endoperokside (PGG2) yol açarak, bir pentan halkasının (siklooksijenaz aşaması) oksijenizasyonu ve siklizasyonu ile başlar. Daha sonra aynı enzim tarafından kataliz edilmiş peroksidaz C15-hidroperoksi grubunu endoperoksit (PGH2) oluşturarak bir hidroksil grubuna indirger. Siklooksijenaz reaksiyonu aspirin ve indometazin gibi non steroid anti inflamatuvar ilaçlarla inhibe edilir (28). (Şekil 2)

Şekil 2. Prostaglandin biyosentezi



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 doymamış yağ asitleridir. PG'ler canlı dokuların tümünde bulunurlar. İnsanda en yüksek seviyede seminal sıvı içinde bulunurlar(ort:128 mikrogr/ml). Böbrek, dalak, akciğer, mide mukozası, santral sinir sistemi, beyin, servikal sempatik sinirler, vagus, endokrin dokuları, endometrium, desidual doku, amniyon sıvısı, kalp kası, prostat, vesikula seminalis, deride yaygın bulunurlar. Bazı patolojik durumlarda örneğin enflamasyonda PG miktarı vücutta çok fazla miktarda artış gösterir (28,32).

iv) Prostaglandinlerin Metabolizması

Periferel dolaşıma geçtiklerinde, prostaglandinlerin çoğu akciğerlerde 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz vasıtası ile metabolize edilirler. Bu enzim 15 C atomundaki hidroksil grubunu selektif olarak okside eder. PG'ler 15-keto PG'lere döner. Biyolojik aktivitesi azalır. 15 hidroksi prostaglandin dehidrogenaz kısa biyolojik yarı ömre sahiptir. PG'ler birer hormon değildir. Kan ile taşınıp etkilerini göstermezler. Etkileri sentez edildikleri yerdedir. Metabolizmaları da lokal olup, akciğer, karaciğer ve plasentada çok hızlı bir şekilde inaktive olurlar. Eğer bolus tarzında $PGF2\alpha$ i.v enjekte edilirse hemen tamamı 1 dakikada metabolize olur (28).

v) Prostaglandinlerin Farmakolojik Etkileri ve Biyokimyası

$PGE2$ ve $PGF2\alpha$ hem gebe hem de gebe olmayan uterus kas ve lifleri üzerine kontraksiyon yapıcı etkisi vardır. Steroidogenezi invitro olarak arttırmakta invivo olarak ise inhibe etmektedir. Tuba ve sperm motilitesini arttırmaları. Endokrin sistemde siklik adenosin monofosfat (c-AMP) düzeyini, hormon sekresyonunu arttırmaları. Yine AMP etkisi ile haberci rolü oynayarak hormonun hücrede biyolojik etkisini göstermesine yardım eder. Kalp damar sistemi üzerine pozitif kronotrop ve inotrop etki gösterir. PGE ve PGA kan basıncını azaltırken, PGF ise arter basıncını geçici olarak yükseltir. $PGE1$, $PGE2$ bronş dilatasyonuna, $PGF2\alpha$ ise konstrüksiyona neden olur, mide barsak sisteminde ise motiliteyi arttırarak kusma, bulantı ve ishale neden olur, mide asiditesini azaltır. Üriner sistemde böbrek kan akımını arttırarak natriürez ve diürez yapar. Hipotansiyona ise kan akımı artışı sonucu reninin

çok çabuk inaktive olmasını sağlayarak sebep olur. Vazopresini antagonize eder. Sinir sisteminde stupor, katatoni ve eksitasyon meydana getirir. Nadiren konvülsiyonlara yol açarlar. Pulsatil baş ağrılarına neden olur. Hipotalamusa etki ederek vücut ısısını yükseltir. Spinal refleks kaybolur. Sempatik sinirleri stimüle ederek noradrenalin inhibisyonuna neden olur. PGE1 trombosit agregasyonunu inhibe, PGE2 ise stimüle eder. Gözde miyozis ve göz içi basıncını artırır. Burun mukozasında vazokonstrüksiyon yapar. Deride histamin deşarjı sonucu hiperemi meydana gelir. Epitel proliferasyonu ve keratinizasyonu artar (28,32).

Prostaglandinlerin reproduktif sistem üzerine diğer etkileri folikül sıvısındaki PGF 2α / PGE2 oranı korpus luteum kalitesini belirler. Bu oran erken lütel fazda 0,2 geçlüteal fazda ise 3,2'dir. Oran değerinin yükselmesi lüteolizi meydana getirir. HCG verildiğinde buna mani olunacağından lüteoliz olmaz. PG'ler implantasyonun oluşmasında önemli rol oynarlar. Burada PG kaynağı blastosist ve endometriumdur. İndometazin verilirse implantasyon olmaz. PG'ler tubo-ovaryen işlevi regüle eder, ovumun tuba tarafından alınması, transportu hatta zigotun transportu tuba motilitesi ile yakın ilişkilidir. İzah edilemeyen infertilitede tembel tuba düşünölmelidir. Bunu histerografi ile göstermek mümkündür. PGF 2α tuba motilitesini dolayısı ile "pick-up" işlevini düzenler. Tuba ve ovaryum düz adeleyi relakse eden prostasiklin (PGI 2) ve tromboksan (TXA 1 , TXA 2) etkisi altında tuba tembelleşir. Endometrioziste periton sıvısında bu ürünler artmıştır (32).

vi)Prostaglandin Analogları

Prostaglandin E1 (Misoprostol)

Misoprostol bir sentetik prostaglandin E1 'dir ve 100 ve 200 µg'lık tabletler halinde peptik ülseri önlemek amacıyla piyasada bulunmaktadır. "Etiketinde olmaksızın" servikal olgunlaşma ve doğum eyleminin indüksiyonunda bir preindüksiyon preparatı olarak kullanılmaktadır. Misoprostol 100 µg tabletin 1 doların altında olan maliyeti ile 0.5 mg dinoproston jelin 75 dolarlık maliyeti karşılaştırıldığında pahalı olmayan bir ilaçtır. Oda ısısında stabildir ve kolaylıkla oral verilebilir veya vajinaya

yerleştirilebilir, ancak servikal olarak uygulanmaz. Ekim 2000'de G. D. Searle & Company misoprostol' ün doğum eylemi indüksiyonu veya abortusta kullanımının onaylanmadığı konusunda doktorları uyarmıştır. The American College of Obstetricians and Gynecologists her 3-6 saatte 25 mg intravajinal uygulamanın uygun olmayan serviksli kadınlarda etkili olduğunu duyurmuştur (15).

İlk çalışmalar vajinaya yerleştirilen misoprostol tabletlerinin etkinliğinin, intraservikal prostaglandin E2 jel ile karşılaştırıldığında daha üstün veya eşdeğer olduğunu öne sürmüştür (15). The American College of Obstetricians and Gynecologists 1900'ün üzerinde kadına 25-100 mg intravajinal misoprostol verilen 19 prospektif randomize çalışmayı yeniden gözden geçirmiştir. Komite intravajinal misoprostol kullanımını 25 mg' lık dozlar halinde tavsiye etmiştir (100 mg tabletlerin dörtte biri). Böyle bir kullanımın oksitosin ihtiyacını azalttığı, indüksiyondan sonraki 24 saat içinde daha yüksek vajinal doğum oranlarına ulaşılmasını sağladığı ve indüksiyondan doğuma kadar geçen zamanı anlamlı derecede kısalttığı kabul edilmektedir (15).

Wingdrim ve arkadaşları (1997), oral verilen misoprostol 'un servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonunda intravajinal uygulanan kadar etkin olmadığını bildirmişlerdir. Bennett ve arkadaşları (1998) ve Topozada ve arkadaşları (1997), vajinal uygulama ile daha kısa sürede doğum ancak daha fazla fetal kalp hızı anormallikleri tespit etmişlerdir. Adair ve arkadaşları (1998), oral ve vajinal uygulamaların aynı etkinliğe sahip olduğu ancak oral olarak verilen 200 mg' lık dozun daha sık uterusun kasılabilirlik anormallikleri ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Wing ve arkadaşları (1999), servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonu açısından 25 mg intravajinal misoprostol 'ün 50 mg oral misoprostol 'e göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar hemen ardından (15) 100 mg oral dozun 25 mg intravajinal doz kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. Misoprostol' ün kullanım dozu ve yolu hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu açıktır. Oral emilimin kinetiği ile birlikte vajinal pH ile ilişkili olarak vajinal emilim de çalışılması gereken konulardır (15).

Prostaglandin E2 (Dinoproston)

Servikal olgunlaşma için lokal prostaglandin E2 jeli ve ovülü (dinoproston) yaygın olarak kullanılmaktadır. Histolojik değişiklikler kollajen kümelerin çözülmemesi ve submukozal su içeriğinin artmasını içerir (15,33). Term servikal konnektif dokudaki bu değişiklikler erken doğum eyleminde gözlemlenenlere benzerdir. İntraservikal veya intravajinal prostaglandin E2 ile hazırlık hakkında 70'in üzerinde prospektif klinik çalışmada yer alan 5000'in üzerinde gebelikteki kümülatif deneyimleri gözden geçirmiştir. Prostaglandin E2' nin servikal efasman ve dilatasyonu gerçekleştirilmede plaseboya göre üstün olduğu sonucuna varmıştır. Prostaglandin indüklü servikal olgunlaşma işlemine genellikle doğum eyleminin başlaması da dahildir. Bunun da ötesinde, ikinci durum normal spontan doğum eylemindekinden farklı bir şekilde gerçekleşmez. Düşük doz Prostaglandin E2 kullanımı başarılı bir indüksiyon olasılığını artırırken uzamış doğum eylemi insidansını düşürür ve toplam ve maksimum oksitosin dozlarını azaltır (15). Uygulama yapılan kadınların yaklaşık yarısında 24 saat içinde doğum eylemi ve doğum gerçekleşir (15). Bununla birlikte tüm sezaryen doğum oranlarına prostaglandinlerin bildirilmiş etkileri değişkenlik gösterir. Bazı çalışmalarda azalma gösterilirken diğerlerinde anlamlı bir azalma olmamaktadır (15).

4 veya altı Bishop skorunun uygun olmayan bir serviksi belirttiği kabul edilir ve bu nedenle prostaglandin servikal olgunlaşma için bir endikasyon teşkil eder.

Bu preparatların doğum odasında veya ona yakın bir yerde, fetal kalp hızı monitörizasyonunun yapılabildiği bir ortamda verilmesi önerilir (15). Uygulama sonrasında ilacın uygulandığı kadın en az 30 dakika sırt üstü yatar vaziyette kalır. 30 dakika ile 2 saat arasında değişebilen bir gözlem zamanı doğru bir yaklaşım olabilir. Eğer bu zamandan sonra uterin aktivite ve fetal kalp hızında bir değişiklik yok ise kadının transferi veya taburcu işlemi yapılabilir. Kontraksiyon meydana gelir ise, kontraksiyonlar genellikle ilk bir saat içinde belirginleşirler ve ilk 4 saatte aktiviteleri doruğa çıkar (15,33). Eğer düzenli kontraksiyonlar devam ederse fetal kalp hızı monitörizasyonuna

devam edilmeli ve vital bulgular kayıt edilmelidir. Prostaglandin E2 verilmesi ve oksitosin başlanması arasındaki minimum güvenli zaman aralığı henüz tespit edilememiştir.

20 dakikalık toplam zaman içinde 10 dakikada 6 veya daha fazla kontraksiyon şeklinde tanımlanan uterus hiperstimülasyon oranı intraservikal jel (0.5 mg/ doz) için yüzde 1 ve intravajinal jel (2-5 mg/doz) için yüzde 5' tir (15). Doğum eylemi başladıktan sonra uygulanan prostaglandin nedeni ile ciddi hiperstimülasyon veya sonrasında fetal mağduriyet ortaya çıkabileceğinden bu tip bir kullanım genellikle kabul edilemez. Hiperstimülasyon meydana geldiğinde genellikle jel veya ovül uygulandıktan bir saat sonra ortaya çıkar. Kuyruğunu çevreleyen ipten çekerek ovülün çıkarılması çoğunlukla hiperstimülasyonu durduracaktır. Jeli ortadan kaldırmak için vajina veya serviksin irigasyonu yararlı bulunmamıştır. Düşük doz prostaglandin E2'den kaynaklanan sistemik etkiler (ateş, diyare, kusma vs) ihmal edilebilir. Üretici firmalar glokom, astım veya ağır hepatik veya renal yetersizliği olan hastalarda herhangi bir prostaglandin E2 preparatı kullanılırken çok dikkatli olunmasını tavsiye etmektedirler. Bu öneri prostaglandin E2' nin bronkodilatör olmasına ve ne bronkokonstrüksiyon ne de kan basıncı değişikliklerinin düşük doz jellerin kullanımı ile bildirilmemiş olmasına rağmen yapılmaktadır. Neonatal sonuçlar oksitosin ile elde edilenlerle karşılaştırıldığında daha çok fetus lehinedir. düşük doz Apgar skoru olasılığı, resusitasyon ihtiyacı, yoğun bakım servisine kabul veya perinatal ölümler prostaglandin E2 ile artış göstermemektedir (15).

Dinoprostun en sık görülen yan etkileri, bu ilaçların mide barsak kanalının motilitesini arttırmalarına bağlı olan bulantı, kusma ve diyaredir. Ciltte kızarma, baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Hipotansiyon oluşturabilir. Ateş ve lökositöz görülebilir. Astmalı, glokomlu, epileptik hastalarda krize neden olabilir. Bu yan etkiler özellikle intravenöz uygulamalarda daha fazla görülür. Hedef organa lokal uygulamalarda çok daha azdır (21,28,30).

Doğal prostaglandinlerin yanında sentetik prostaglandinlerin de sentez edilmişlerdir. Bunların başlıcaları:15-metil-PGF 2α , 15-metil-PGE 2 , 16,16,dimetil-trans-delta iki PGE 1 esteri (GEMEMPROST), 9 metilen PGE 2 (METANEPROST), 16-fenoksi-PGE 2 (SULPROSİONE). Prostaglandin inhibisyonu: Kortikosteroidler fosfolipaz enziminin etkisini bloke eden bir maddenin yapımını uyarırlar. Bu madde sayesinde membran fosfolipidlerinden araşidonik asit yapımı engellenmiş olur. Aspirin siklooksijenaz enzimini irreversible olarak inhibe eder. İndometazin ise bu enzimi reversible olarak inhibe eder. Asetaminofen sikklooksijenazı sadece santral sinir sisteminde inhibe eder. Gösterildiği üzere aspirin ve indometazin ile tedavi edilen hastalarda gebelik süresi uzamakta ve doğum süreleri daha uzun sürmektedir. Gerçekten indometazin preterm doğumların geciktirilmesinde klinik olarak başarı ile kullanılmaktadır. Fakat termde verildiğinde doğum engellenmemekle birlikte süresi uzatılabilmektedir.

vii)Prostaglandinler ve Uterin Kan Akımı

PG'lerin muhtemelen tüm kan damarları üzerine önemli rolleri bulunmaktadır. Prostatiklin (PGI 2), PGE 2 'ye nazaran 4 defa daha güçlü vazodilatatördür. Bunların ikisi de insanlarda hem arterlerde hem de venlerde sentez edilirler. Gebe olmayanlarda yapılan prostatiklin infüzyonu kısa sürede kan basıncını düşürür ve kalp hızını artırır. PGE 2 ve PGI 2 damar duvarlarınca sentez edilebilir, trombositler tarafından üretilebilirler ve çok hızlı bir şekilde metabolize olurlar. Bu nedenle patolojik gebeliklerde bunların konsantrasyonlarındaki değişikliklerin saptanması zordur.

Duktus arteriozus kanın pulmoner arterden aortaya shunt'ını sağlar. Doğumda bu damar kapanarak kanın akciğerlerden ilk geçişini sağlar. Nadir vakalarda bu damar doğumdan sonra kapanmaz, cerrahi tedavi ile bu damarın ligate edilmesine kadar açık kalır. Son çalışmalarda duktusun PGE 2 ürettiği ve indometazin uygulanmasının duktusun kapanmasına etkili olduğu saptanmıştır. Son çalışmalara göre prostatiklinler çok daha fazla miktarda sentez ediliyorlar. Biz şimdi inanıyoruz ki prostatiklinler duktusun fetal hayatta, arasıra bazı patolojik durumlarda doğumdan sonra açık kalmasını

sağlıyorlar. Neyse ki prostasiklin indometazin tarafından PGE2 kadar inhibe olmaktadır.

Çalışmalar göstermiştir ki;

1)Uterus kan akımının artışı anjyotensin II tarafından başlatılıp prostaglandinler tarafından ayarlanır (35).

2)Uterus bazal kan akımının akışı belli bir noktaya kadar PGE2 tarafından kontrol edilir (35).

viii)Prostaglandinler ve Doğum

Gebeliğin kontrolü ile ilgili bilgilerin çoğu bu konunun öncüsü olarak kabul edilen Liggins'in koyun modeli olup daha sonra özellikle İsveçli Gustavi ve Amerikalı McDonald olmak üzere birçok değişik araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Prostaglandinlerin doğumun başlatılmasında ve devam ettirilmesindeki fizyolojik rolleri kabul edilen hipotez oldukça caziptir. Liggins koyunların gebeliğinde adrenektomi veya hipfizektomiden sonra gebeliğin postterme gittiğini göstermiştir. Yine gebe hayvanlarda glukokortikoidlerin veya östrojenlerin verilmesi doğuma neden olmaktadır. Liggins daha sonra koyunlardaki doğum olayının fetüs ve plasenta tarafından kontrol edildiğini gösterebilmiştir. Mekanizma şu şekildedir. Gebeliğin son 7-10 günlerinde fetal kortizol dramatik bir şekilde yükselir. Fetal kortizoldeki bu yükselme ACTH'ya bağlıdır. Fakat fetal ACTH seviyesi doğuma kadar yükselmemektedir. Mekanizma muhtemelen fetal adrenalinin endojenöz kortikotropinlere sensitivitesinin artmasına bağlıdır. 2. adım doğumdan 1-4 gün önce plasental progesteron sekresyonunun düşmeye başlaması ile başlar. İn vitro çalışmalar göstermiştir ki koyun plasentasında glikokortikoidler progesteronun östrojene dönüşmesini stimüle ederler. Keza östrojen plasental prostaglandin yapımını stimüle eder ve doğum başlar.

Fetal adrenal ve hipofizin alınması kortizol yükselişinin başlangıcını engeller ve böylece olayların ortaya çıkması engellenir. Östrojen verilmesi direkt olarak prostaglandin sentezini stimüle eder. Yüksek dozda,

progesteron enjeksiyonu ise genellikle doğumun başlamasını geciktirir. Prostaglandinlerin doğumun başlaması, kontraksiyonların oluşması; doğumun devamı, servikal olgunlaşmanın sağlanması üzerine etkileri olduğu kanıtlanmıştır (13,36,37). Prostaglandinlerin doğumda rolleri olduğunu gösteren kanıtlar şunlardır:

1. Anne kanında ve amniyotik sıvıda prostaglandin seviyeleri doğumla ilişkili olarak artmaktadır.
2. Amniyotik sıvıda araşidonik asit seviyeleri keza doğumda artmaktadır.
3. Yüksek dozda aspirin alan hastalarda ortalama gebelik süresinde, postmatürite insidansında ve doğum süresinde artış vardır.
4. İndometazin maymunlarda doğumun normal başlamasını önlemekte ve insan gebeliklerinde prematür doğumu durdurmaktadır.
5. Prostaglandinlerin salınımına sebep olduğu bilinen stimuluslar (servikal manipülasyon, membranların ayrılması, membranların rüptürü) uterin kontraksiyonları başlatmakta ve arttırmaktadır.
6. Prostaglandinler doğumu başlatmaktadır.

Doğumda PGE₂'nin servikal dilatasyonla birlikte amniyotik sıvıda arttığı gösterilmiştir. PGE₂ hem amniyon, hem koryon, hem de desiduada bulunurken PGF₂ α desiduada bulunmaktadır. Nörohipofiz hormonları ve uterus prostaglandinleri doğumun başlamasında çok önemli rol oynarlar. Şöyleki, büyüyen uterus oksitosinin refleks yolla salgılanmasına ve PG sentaz aktivitesinin artmasına yol açarlar. Endojen oksitosinin meydana getirdiği kontraksiyonlar, PG'lerin serbestleşmesine sebep olur. Bu olaylar senkron olarak meydana geldiği zaman sirküle eden düşük düzeydeki oksitosine rağmen, kuvvetli doğum kontraksiyonları başlar. PG'lerin uterustaki kaynağı hem endometrium hem de miyometriumdur. Gebe uterusta PG sentezi ve katabolizması artar. Bu görevi üstlenen en önemli organ plasentadır. Plasentanın yaşlanması ile katabolizma düşeceğinden denge bozulur ve doğum başlar. Bunun en güzel örneğini erken membran rüptüründe görmek mümkündür. Mikropların çıkarmış oldukları endotoksik

lipopolisakkaritler ve makrofajların meydana getirdiği interlökin 1β , tümör nekrozis faktör, hem desidüayı hem de amniyonu uyararak $PGF2\alpha$ ve $PGE2$ sentezini artırır. Dolayısıyla preterm doğum oluşur. Doğumda rol oynayan PGF , PGE , trombosit aktive edici faktör, tümör nekrozis faktör ve enzim konsantrasyonlarındaki değişikliklerin iyice anlaşılması, gelecekte doğum süresinin kontrolü açısından bilim adamlarına çok önemli silahları kazandırmış olacaktır(44) .

ix)Doğumun Kolaylaştırılması:

Çok sayıda inceleme $PGE2$, $PGF2\alpha$ ve onların analoglarının doğumu etkin bir şekilde başlattığını ve uyardığını göstermiştir. Bununla birlikte bu etiketsiz bir kullanımdır. İki ilaç da damar içi olarak verildiğinde bunların etkinliği arasında fark olmadığı görülür, fakat $PGE2$, $PGF2\alpha$ 'dan 10 kat daha güçlüdür. Bu ajanların ve oksitosinin benzer başarı oranları ve karşılaştırılabilir doğuma yol açma intervalleri vardır. Prostaglandinlerin istenmeyen etkileri oksitosin ile olana göre hafifçe daha yüksek bir bulantı, kusma ve diyare ile orta derecededir. $PGF2\alpha$ $PGE2$ 'ye göre daha az gastrointestinal toksisiteye sahiptir. Her iki ilaç da alışılmış dozlarda önemli maternal kardiyovasküler toksisite göstermez. Gerçekten de $PGF2\alpha$ 'nın kan basıncı düşürmesi ve kalp hızını yükseltmesi için doğum oluşturmada kullanılan dozun yaklaşık 20 misli bir oranda infüze edilmesi gerekir. $PGF2\alpha$, bir bronkokonstriktördür ve astımlılarda dikkatle kullanılmalıdır (28,32). Bununla birlikte doğum oluşturma sırasında astım krizleri ve bronkokonstriksiyon gözlemlenmemiştir. Hem $PGE2$ hem de $PGF2\alpha$ fetoplasental engeli geçerlerse de fetus toksisitesine sık rastlanmaz (45).

Ağızdan $PGE2$ verilmesinin etkileri (saatte 0,5-1,5 mg) doğum oluşturmada damarıçi oksitosin türevi olan demoksitosinin etkileriyle karşılaştırılmıştır. Ağızdan $PGE2$ oral oksitosin türevinden üstündür ve incelemelerin çoğunda damar içi oksitosin kadar etkilidir (46). Ancak halen $PGE2$ 'nin yegane mevcut şekli dinoprostondur. Bu veriliş şekli oksitosininkinden biraz daha etkilidir. Ayrıca vajinal $PGE2$ doğum oluşturmada önce serviksin yumuşatılması için de kullanılır. Ağızdan

PGF2 α bu endikasyon için yararlı olmayacak kadar fazla mide barsak toksisitesine sahiptir.

Teorik olarak PGE2 ve PGF2 α preeklampsili ya da kardiyak ya da böbrek hastalıklı kadınlarda travay için oksitosine üstün olmalıdırlar, çünkü oksitosine benzemeksizin onların antidiüretik etkileri yoktur. Ayrıca PGE2'nin antidiüretik etkileri vardır. Bununla birlikte bu avantajların klinik yararları belgelenmemiştir. Uterus içi fetus ölümü vakalarında prostaglandinler yalnız başlarına ya da oksitosin ile birlikte etkin olarak doğuma sebep olur görünürler. Bazı postpartum kanamalarda 15-metil PGF2 α , oksitosin ve metilergonovinin başarısız olduğu durumlarda kanamayı etkin bir şekilde kontrol edecektir (28,32).

Bugün prostaglandinlerin en fazla abortus yaptırıcı etkilerinden faydalanılmaktadır. Ancak birçok başka yerde kullanılabilirler:

1. Tanı amacı ile yapılan intrauterin müdahalelerden önce;serviksi çok rijit olan hastalarda histeroskopi, probe küretaj öncesi uygulanan (vajinal ve intraservikal) PG tablet veya jelleri serviksi hazırlayarak fazla hasar meydana gelmeden işlemin yapılmasını sağlamaktadır (28).
2. Fertilitenin kontrolü: Çağımızda, nüfus ve doğum kontrolünün öneminin her geçen gün artması, abortus yaptırıcı bir ajanın bulunması için yoğun çabaların sarf edilmesine neden olmuştur. Bu gaye ile, cerrahi girişimlerden ve onların yan etkilerinden sakınmak için medikal abortus yaptırıcı ajan olarak prostaglandinler harikalar yaratan ilaçlar olarak bulunmuştur. Ancak yan etkilerinin fazlalığından dolayı kullanım alanları fazla olmamaktadır. Bugün Avrupanın bir çok ülkesinde düşük dozda prostaglandin analogu ile birlikte RU-486 kullanılmaktadır. Sonuçlar çok iyi, yan etkiler minimumdur (47,48).
3. Birinci ve ikinci trimester dönemindeki gebeliklerin sonlandırılması: Nullipar, rijit kollumu olan gebelerin dilatasyon ve küretaj ile boşaltılması fazla miktarda servikal laserasyon,

kanama, uterus perforasyonu, enfeksiyon, sonraki gebeliklerinde servikal yetmezlik, prematür doğum riskini arttırmaktadır. Mekanik işlerin zararlarını minimuma indirmek için işlemden önce PG'ler lokal olarak kullanılabilir. İntravajinal olarak PGF2 α ve intraservikal PGE2 jeli başarı ile kullanılabilir (28,32,45).

4. Missed abortus ve intrauterin fetüs ölümlerinde: Doğal ve analog PG'ler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk defa Karim ve ark. 1970'de bu amaçla PGE2'yi intravenöz yolla kullanmışlardır (49). Missed abortus ve intrauterin fetüs ölümü olan gebeliklerin sonlandırılması için PGF2 α intravenöz, intravajinal, intraamniyotik, ekstraamniyotik , intrfetal ve intraamniyotik PGF2 α ile kombine olarak intraservikal PGE2 şeklinde kullanılmış ve kullanılmaktadır. PGE2 intravenöz kullanımı dışında en fazla vajinal supozituar ve intraservikal olarak kullanılmaktadır. PGE2 ve PGF2 α 'nın metil esterleri intramusküler veya intravajinal olarak kullanılmaktadır (28,32).
5. Terapotik abortuslarda: Bu amaçla en fazla PGF2 α intraamniyotik yolla kullanılmaktadır. Ayrıca intravenöz PGF2 α ve ekstraamniyotik PGF2 α ve PGE kullanılmaktadır (50).

Doğal PG'lerin missed abortus, terapotik abortus ve inutero ölü fetüste intra veya ekstraamniyotik kullanımları şu şekilde olur:

- Ekstraamniyotik uygulama: Foley katateri ekstraamniyotik mesafeye transservikal olarak yerleştirilir. Multiple doz kullanılır. PGF2 α için 25-250 mikrogram, PGE2 için 50-200 mikrogram her iki saatte bir verilir. Ortalam abortus yaptırıcı süre 20-24 saattir. %85 sonuçlanmaktadır. Kusma, bulantı gibi yan etkileri daha azdır. İntrauterin enfeksiyonlardan sakınılmalıdır.
- İntraamniyotik uygulama: Tek doz 25 mg PGF2 α veya 5 mg PGE2 kullanılmaktadır. Ancak %90 kesin sonuç için multiple doz kullanılır.

- Missed abortus ve intrauterin fetüs ölümü için önerilen en etkili yok PGE2 uygulamasıdır. Bu amaçla PGE2 vajinal tabletler her 2 ile 6 saatte bir 20 mg uygulanır (15,51).
6. Postpartum Kanamalarda: Ciddi uterus atonisine bağlı gelişen kanamalarda PG uygulamaları oldukça iyi sonuçlar vermektedir. PGF2 α 'nın 15 metil türevi olan prostin bu amaçla A.B.D'de sık kullanılmaktadır (15). Tavsiye edilen başlangıç dozu 0.25 mg intramuskülerdir. Ayrıca doz gerekirse 15 ile 90 dakikada bir tekrarlanabilir. Ciddi postpartum kanamaların tedavisinde myometriyum içine PGE2 verilmesi iyi sonuçların alınmasına yardım etmektedir (52).
 7. Servikal olgunlaşmanın sağlanması ve doğum indüksiyonu: Doğal PG'ler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğum indüksiyonu için ilk defa 1968'de Karim ve ark. Tarafından PGF2 α intravenöz olarak kullanılmıştır. PGF2 α 'nın doğum indüksiyonu için uygulaması şu şekilde olur: 500 cc %5'lik dekstroz içerisinde 1 ampul 5mg PGF2 α konularak infüzyon pompası ile dakikada 0.5 mikrogram (2 damla) gidecek şekilde başlanır. Doz her 20 dakikada bir 0.5 mikrogram arttırılır. Maksimum doz 10 mikrogram (40 damla)'dır. PGF2 α doğum eyleminde etkili fakat daha önce söz edilen yan etkileri fazla görülmektedir. Servikal olgunlaşmada etkisi fazla değildir. Bu yüzden bugün fazla kullanılmamaktadır. Bugün hem servikal olgunlaşmayı sağladığı ve hem de doğumun başlamasına yardımcı olduğu için PGE2 tercih edilmektedir. PGE2'nin başlıca kullanım şekilleri oral, vajinal ve intraservikaldir (15,49).

x) Prostaglandinler ve Preeklampsi

PG'ler muhtemelen toksemide olduğu gibi, uterus kan akımının patofizyolojik mekanizmasında önem taşır. Gebelerde utero-plasental kan akım debisini sağlayan, kan perfüzyonu basıncından çok , PG üretimindeki üretim öncelikleridir. Normalde gebelik hemodinamiğini östrojenlerin aktive ettiği renin-anjiyotensin-aldosteron-PG sistemi idare eder. Hipervolemi için

sistem su tutar, sodyum retansiyonu sağlar ve çok güçlü vazospazm yaptıran anjiyotensin II'ye karşı vazodilatasyon yaptıran PG'lerin (PGE2 ve prostasiklin) üretimine öncelik verir. Gebe kadınlar gebe olmayanlara göre bu tkiye karşı daha dirençlidirler. Bununla birlikte kan basıncı uygun bir infüzyonla, belirgin bir derecede artabilir. Diğer taraftan toksemik hastalar anjiyotensin II'ye çok duyarlıdır ve düşük doz infüzyonlar kan basıncını belirgin derecede artırırlar. Demers tarafından yapılan bir çalışmada toksemik kadınların plasentaları, normal plasentalarla kıyaslandığında daha düşük konsantrasyonlarda PGE saptanmıştır(53). Eğer toksemi PG sentezinin azalmasıyla belirgin bir hastalıksa biz henüz bu defektin ne kadar geniş olduğunu bilmiyoruz. Eğer toksemide hipertansiyonu kontrol eden tek mekanizma PG sentezi ise, indometazin alan hastaların büyük çoğunluğunda preeklampsi gelişecektir (54). Protasiklinin gebelerde idrarla atılan metaboliti (6 oxo PGF1 α) 6 kat artmıştır, vazodilatasyon yaptırır. TXA2 üretim yeri akciğerler, dalak ve trombositlerdir. Metaboliti TXB2'dir, vazospazm yaptırır. Preeklampsi vakalarında PGI2 üretiminin düştüğü (24 saatlik idrardaki metabolit seviyesinde %50 düşüş vardır), dolayısı ile vazospazm ile utero-plasental kan sirkülasyon azaldığı (%40-60), tansiyonun yükseldiği, trombosit agregasyonunun ve tüketiminin arttığı kabul edilmektedir. Kısacası preeklampside artan vasküler reaktivitenin vazodilatasyon yaptıran PG'lerin (PGI2, PGE2) üretim yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (55).

xi) Prostaglandinler ve Abortus

PGE2 ve PGF2 α oksitosik etkileri yönünden iyi bilinmektedirler. Uterus kontraksiyonları oluşturarak herhangi bir evrede gebeliği sona erdirmek için E ve F prostaglandinlerin yeteneği klinik kullanıma adapte edilmiştir. Dünya çapında bir çok incelemeler prostaglandin verilmesinin etkin bir şekilde gebeliği sona erdirdiğini saptamıştır. İlaçlar ilk ve ikinci trimester abortusu için ve abortustan önce serviksin geliştirilme ve olgunlaştırılması için kullanılır. Bu prostaglandinler proteoglikanları arttırarak ve kollajenin biyofiziksel özelliklerini değiştirerek serviksi yumuşatır görünürler (15,28).

İlk incelemeler damar içi olarak verilmiş PGE2 ve PGF2 α 'nın vakaların yaklaşık %80'inde düşük oluşturduğunu göstermiştir. Başarı oranı doza, infüzyon süresine ve kadının paritesine bağlıdır. Dozu sınırlayıcı yan etkileri kusma, diyare, hipertermi ve bronkokonstrüksiyondur.

Halen amniyon içi, kas içi ya da vajina içi verilme yolları kullanılmaktadır. PGF2 α 'nin amniyon içi verilmesi damar içi verilmesine nazaran daha az ve ağır olmayan yan etkilerle %100'e yakın bir başarı oranına sahiptir. Daha önce bu yolla verilme için mevcut ilaç olan dinoprost trimetamin yakın zamanda ABD piyasasından çekilmiştir. Halen mevcut olduğu yerlerde bu ilaç ikinci trimester abortusu uyarmak için kullanılır ve genellikle amniyon içi 40 mg'lık tek enjeksiyon halinde verilir. Abortus normal olarak 20 saat içinde tamamlanır. Bu yolla verilmenin en ciddi istenmeyen etkileri arasında kardiyovasküler kollaps sayılabilir. Bildirilmiş vakaların çoğu anafilaktik şok şeklinde, diğerleri ise ilacın dolaşıma karışması ve ciddi pulmoner hipertansiyona sebep oluşu ile tespit edilebilmiştir. Anestezi altındaki gebe kadınlarda damar içi olarak verilen dakikada 300 μ g PGF2 α , pulmoner direnci %100 artırır ve kalbin sağ tarafının çalışmasını da üç katına yükseltir. Kardiyovasküler etkilere neden olabilmek için 40 mg intraamniotik dozun dolaşıma katılması gerekmektedir. Bu problemde, ilacı ultrasonografik kılavuz altında uygulayarak kaçınılabılır (28).

Kas içi enjeksiyon da abortus oluşturmak için kullanılabilir. Kullanılan ilaç karboprost trometanindir. (15-metil-PGF2 α) ;karbon 15 metil grubu etkinin süresini uzatır. Dinoprostunun bir kerelik uterus içi uygulamasına benzemeksizin karboprost abortusa sebep olmak için normal olarak gerekli 2,6' mg'lık toplam doza ulaşıncaya kadar tekrar tekrar verilir (51).

Sentetik bir PGE2 analogu olan dinoprostun suppozituar olarak verilebilir. Doğrudan serviksin kollajenazını etkiler ve keza uterusun kontraksiyonunu uyarır. Mutat doz uterusun cevabına bağlı olarak 3 ila 5 saatlik aralarla tekrarlanan 20 mg'dır. Abortus genellikle 90 saat içinde

başarılır. Fakat vakaların %25'i inkomplettir ve ilave müdahaleyi gerektirir (28).

xii)Dismenore:

Primer dismenore uterusun iskemik ağrıya yol açan kontraksiyonlarında menstrüasyon sırasında PGE2 ve PGF2 α 'nın artmış endometrial sentezine atfedilir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar bu prostaglandinlerin oluşumunu başarılı bir şekilde inhibe ederler ve böylece vakaların %75-85'inde dismenoreyi düzeltirler. Bu ilaçların bazıları reçetesiz olarak alınabilir. Aspirin de dismenorede etkilidir fakat düşük bir gücü olduğu için hızla hidrolize edildiği için büyük dozlar ve sık alınma gerekli olur.

PG'lerin obstetrik ve jinekolojide kullanım dışında uygulandığı durumlar şunlardır: Astım bronşiale, anafilaktik şok, hipertansiyon, mide ülseri, koroner ve derin ven trombozu. Ancak selektif olarak bir organa etkilerinin olmaması, aynı anda birçok sistemde etkili oldukları gözönünde tutularak, çok dikkatli ve doktor kontrolü altında, mümkünse bir klinikte kullanılmaları gereklidir. Lokal olarak az dozda verilirse, bu yan etkileri en aza indirmek mümkündür. Örneğin, astımda vey nazal vazokonstrüksiyonda sprey ve damla şekilleri yan etkileri yok denecek kadar azaltmıştır (28).

Hormonların lokal uygulamasının serviksin olgunlaşmasında etkili olduğu rapor edilmektedir. Relaksin, östrojenler, kortikosteroidler, dihidroepiandrostenedion sülfat, çeşitli enzimler de serviksin olgunlaştırılmasında kullanılmıştır (). Serviksi olgunlaştırmak için ayrıca narkotik ve anestetik ajanlar, tuzlar, vibrasyon, sıcak, soğuk, bitkisel ilaçlar ve akupunktur kullanılmıştır (28). Bunların etkinliği tartışmalıdır.

RELAKSİN

Gebelik sırasında symphisi ve diğer eklemleri gevşeten ve serviksi yumuşatıp dilate ederek doğumu çabuklaştıran bir polipeptid hormondur. İnsan relaksini insan insülininin yapısına benzerdir. Gebe kadınlarda korpus luteum ve plasentada bulunur. Plasentadan sınıtyositotrofoblastlar tarafından salgılanır. Gebe olmayan kadınlarda ise corpus luteumda ve menstrüel siklusun sekretuar fazında endometriumda bulunur (15). Mclennan

ve arkadaşları serviksi olgunlaştırmak için saflaştırılmış domuz relaksinini intravajinal olarak kullanmışlar ve kontrollere göre pelvik skorda belirli bir artış olduğunu rapor etmişlerdir (12).

Ellili yıllardan beri servikal olgunlaştırmadaki görevi sorgulanmaktadır. İnsan relaksinini elde etmek zor olduğundan tartışmalı sonuçlarına ve aşırı duyarlılık reaksiyonuna rağmen sığır relaksini kullanılmış. Şimdilerde rekombinant DNA teknikleri ile insan relaksini sentez edilebilmiş ve daha iyi analiz edilebilmiştir. Sonuç olarak elde edilen madde servikal değişikliğe sebep olmalı ancak uterin hiperstimülasyona yol açmamalı. Relaksinin miyometrial kontraktileteye muhtemel inhibe edici etkisi bulunmaktadır. 267 gebe kadın üzerinde yapılan kontrollü çalışmada plasebo grubuna göre anlamlı olarak farklı serviks değişikliği gözlenmiş, sezaryen oranında artış ve uterin hiperstimülasyon saptanmamıştır.

ESTRADIÖL

Tromans ve arkadaşları lokal östradiol jelin vajinal uygulanması ile uterin aktivite göstermeksizin serviks olgunlaştırmaya yardımcı olduğunu göstermişlerdir (12,15). Östrojenlerin prostaglandin sentezini lokal olarak uyararak serviksi indirekt yoldan etkilediği sanılmaktadır.

Koyunlarda yapılan deneysel çalışmalar doğumun başında östrojen konsantrasyonundaki artış, progesteron konsantrasyonundaki düşüşü işaret etmektedir. Bir hipoteze göre bu değişiklikler prostaglandin salınımını stimüle etmektedir. Tanımlayıcı sonuçlara ulaşmak için yeterli data elimizde bulunmamaktadır. Yine de çalışmalar servikal olgunlaştırma için östrojen kullanan kadınlar ile plasebo verilen kontrol gurubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (15).

MİFEPRISTON (RU-486)

19 norsteroid türevidir. Progesteron reseptörüne bağlanır ve progesteronik etkiyi önler. Hem düşük yapıcı ve hem de kontraseptif bir ajan olarak çalışılmıştır (91). Gebeliğin ilk 8 haftası içinde olan hastalarda

oral 600 mgr tek dozu takiben düşük dozda prostaglandin verildiğinde etkinliği artmakta, %90'a ulaşmakta ve komplet abortus etkisi yapmaktadır (47,48).

RU-486'nın servikal olgunlaşmayı sağlamak amacı ile alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği Johnson ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (57). Rodger ve Baird mifepriston ile önceden tedavi edilen hastalarda 2. trimester düşüklerinde prostaglandin verilmesi ile ekspulsiyon arasındaki intervalin azaldığını bildirmişlerdir (56,58).

HYALURONİDAZ

Hyaluronidaz ilk kez Berlinger tarafından 1959 yılında 20 rijit serviksli gebenin 17'sinde geçerliliği kanıtlandı. Aynı amaçla rijit serviksi olgunlaştırmak amacıyla 82 primipar gebe kadında kullanılmış ve 54 primipar gebe kadının oluşturduğu kontrol grubuna göre daha kısa travay zamanı tespit edilmiştir. Hyaluronidaz sıgır testisinden imal edilen lokal bir enzimdir. Glukronik asidin ve glukozaminin arasındaki zinciri hidrolize eder. Bu reaksiyon geçici olarak hücresel yapının viskozitesini azaltır. Mekanizma temel olarak serviksin bağlayıcı bileşenlerinin (kollajen, hiyaluronik asit, kondroidin) depolimeriasyonunu, serviksin kollajen yapısının ve hücresel yapışmanın azalmasını ve bunun sonucunda servikal yumuşama, efasman ve bishop skorundaki değişikliği kapsar (15, 56, 58)

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidlerin travay sürecindeki rolü henüz iyi bilinmemektedir. Koyunlar üzerinde yapılan klasik deneysel çalışmalar fetal adrenal bez tarafından salgılanan kortizolün travayı tetikleyebileceğini göstermektedir. Buna ek olarak koyun fetusuna yapılan glukokortikoid infüzyonu preterm eyleme yol açmaktadır. Bununla birlikte postterm gebelere kortikosteroid verilmesi travayı tetiklememektedir. Bazı çalışmalar ile intraamniyotik boşluğa glukokortikoid enjeksiyonu ile travayın tetiklenebileceği gösterilmeye çalışılmıştır ancak bununla birlikte bu yöntemi diğer travay indükleyici yöntemler ile kıyaslayan klinik çalışmalar bulunmamaktadır (15,56,58).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Mayıs 2005 – Mayıs 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Başvuran hastalar arasından seçilen gebeler üzerinde yapıldı. Araştırma prospektif klinik çalışma olarak planlandı. Değişik nedenlerle doğum indüksiyonu yapılmasına karar verilen ve serviksi uygun olmayan 37. gebelik haftasından büyük gebeliğe sahip 100 hasta çalışmaya alındı. Doğum indüksiyonu endikasyonları olarak miad aşımı, preeklampsi, oligohidramnios, diabetes mellitus kabul edildi. 2 hastaya elektif indüksiyon uygulandı. Hastalar randomize olarak oksitosin gurubu (n=50) ve PGE2 gurubuna (n=50) ayrıldı. Oksitosin gurubuna intravenöz oksitosin infüzyonu, PGE2 gurubuna intravajinal PGE2 uygulamasını takiben oksitosin ile doğum indüksiyonu yapıldı.

Araştırmaya başlamadan önce anamnez alınmasını takiben tüm hastalara fizik, obstetrik ve sonografik muayene yapıldı. Her hastaya non stres test uygulandı. Bu muayeneler ve testler sonucunda doğum indüksiyonu yapılmasına uygun hastalar belirlendi. Çoğul gebelik, plasenta previa, makat prezentasyon, sefalopelvik uygunsuzluk ve erken membran rüptürü olan hastalar araştırma kapsamına alınmadı. Tüm hastaların ad ve soyadları, yaşları, vücut kitle indeksleri, gestasyonel haftaları, gravide, parite ve toplanan tüm klinik verileri özel bir forma kaydedildi.

Intravenöz oksitosin infüzyonu:Oksitosin %1'lik solüsyon halinde hazırlandı. 4 mÜ/dk dozla başlandı. Tavsiye edilen maksimum doz aşılmadan oksitosin dozu her yarım saatte 2 mÜ/dk artırılarak regüler kontraksiyonlar elde edildi. Doğum gerçekleşene kadar indüksiyona bu dozlar ile devam edildi.

Intravajinal PGE2 (Dinoprostone) uygulaması: Saatte 0,3 mg dinoproston salan, gerektiğinde vajinal ortamdan hızlı uzaklaştırabilmek için arkasına 15 cm'lik şerit eklenmiş, hidrojel polimer matriks halinde paketlenmiş 10 mg'lık vajinal ovül arka fornikse yerleştirildi. Aktif travayın

başlaması, hiperstimülasyon, taşisistol, hipertonus, fetal distres, bulantı, kusma, hipotansiyon, taşikardi ve ovülün düşmesi durumları dışında 12 saat uygulandı. Uygulama tek doz olarak yapıldı. 12 saat dolarlarda ovül şeritinden çekilerek çıkarıldı ve ardından oksitosin infüzyonuna önceki gurutaki protokol ile başlandı. 30 hastada 12 saat dolduğu için, 10 hastada aktif travay başladığı için, 7 hastada fetal distres meydana geldiği için, 3 hastada bulantı, kusma, hipotansiyon ve taşikardi meydana geldiği için ovül çekildi.

Hasta Takibi

Tüm hastaların ateş, nabız ve kan basıncı 1 saat arayla takip edildi. Hastaların vajinal muayeneleri bireysel değerlendirme farklılıklarını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Her iki grupta bulunan tüm hastalarda doğumun ikinci safhasının aktif fazı başladığında (dilatasyon 4 cm olduğunda) amniyotomi yapıldı. Aktif fazın sonunda (dilatasyon 8-9 cm. olduğunda) tüm hastalar doğuma kadar her 10 dakikada bir muayene edildi. Her iki gruptaki hastalar indüksiyonun başından itibaren travay yatağında kardiyotokografi ile monitörizasyon yapılarak takip edildi. PGE2 grubundaki hastalar ovül uygulandıktan sonra 1 saat ayağa kaldırılmadı ve kardiyotokografi ile monitörize edildi.

Doğum indüksiyonuna başlamadan hemen önce vajinal muayene ile her hastanın Bishop skoru belirlenerek kaydedildi. Ardından 4,8,10,12,14,16,18,20,22. saatlerde vajinal muayene sonuçları ve 10 dakika aralığındaki kontraksiyon sayısı kaydedildi. İndüksiyona yukarıda bahsettiğimiz kurallara uygun olarak devam etmemize rağmen doğumun birinci safhası başlamayan hastalarda indüksiyondan vazgeçilip servise alındı. 24 saat sonra tekrar aynı indüksiyon protokolü uygulandı.

Her iki gruptaki hastaların bebeklerinin 1. ve 5. dakika Apgar skorlarına bakıldı ve kaydedildi.

Verilerimizin ortalamaları $X \pm SD$ (ortalama \pm Standart Sapma) olarak sunulmuştur. Eylem süreleri dakika olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için bağımsız T testi, Ki Kare (X^2) testi ve McNemar testi uygulanmıştır..

BULGULAR

Araştırmaya alınan tüm hastaların yaş, vücut kitle indeksi, gravide, parite, gebelik haftası (gün olarak) ortalamaları Tablo 2’de sunulmuştur. Her iki gruptaki hastaların yaş, vücut kitle indeksi, gravide, parite, gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 2. Klinik Bilgiler

Klinik Bilgiler	PGE2	Oksitosin	t	p
Yaş	26,42 ± 4,7	24,86 ± 4,27	1,73	0,085
BMI	24,76 ± 1,39	25,22 ± 1,34	-1,64	0,102
Gestasyonel Gün	288,02 ± 7,3	286,84 ± 8,03	0,77	0,444
Gravide	2,3 ± 1,27	2,32 ± 1,45	-0,07	0,942
Parite	0,94 ± 1,08	0,86 ± 1,09	0,37	0,713

Hastalar randomize olarak seçilmesine rağmen tesadüfi olarak nullipar multipar oranları aynıydı. (Tablo 3)

Tablo 3.Çalışmaya alınan nullipar ve multipar oranları

	PGE2	Oksitosin
Nullipar	27 %54,0	27 %54,0
Multipar	23 %46,0	23 %46,0

Oksitosin ve PGE2 gurubunda bulunan hastaların endikasyonlarına göre dağılımları Tablo 4’de sunulmuştur. Her iki gruptaki hastaların doğum induksiyonu endikasyonlarının büyük çoğunluğunu postterm gebelikler oluşturmaktaydı.

Tablo 4. Doğum induksiyonu endikasyonları

Endikasyon	PGE2	Oksitosin
Miad Aşımı	35 %70,0	34 %68,0
Oligohidramnios	5 %10,0	3 %6,0
DM	2 %4	6 %12,0
Preeklampsi	8 %16,0	7 %14,0
TOPLAM	50	50

Her iki gruptaki hastaların travaya giriş ve doğuma kadar geçen süre ortalamaları Tablo 5'de sunulmuştur. PGE2 ve oksitosin grubunda travaya giriş süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, doğuma kadar geçen süre açısından anlamlı fark bulunmuştur. (PGE2:873,5±219,12 dak ; Oksitosin: 637,4±339,3 dak ; p=0,0001)

Tablo 5. Travaya giriş ve doğuma kadar geçen süre

	PGE2 (dakika)	Oksitosin (dk)	t	p
Travaya Giriş	357,8 ± 169,67	301,2 ± 215,74	1,46	0,148
Doğuma Kadar Geçen Süre	873,5 ± 219,12	637,4 ± 339,3	4,13	0,0001

Parite düşünülerek travaya giriş ve doğuma kadar geçen süre değerlendirildiğinde travaya giriş açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken (p>0,05) doğuma kadar geçen süreye bakıldığında beklenildiği gibi multiparlarda ortalama 720,87±41,22 dakika, nulliplarlarda 1003,52±225,58 dakika ile gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,0001).

Travay takibinde PGE2 ve oksitosin gurubunun Bishop skorları Tablo 6'de sunulmaktadır.

Tablo 6. Takipte Bishop Skorları

	PGE2+Oksitosin	Oksitosin	t	p
Bishop				
Başlangıç	2,02±1,88	2,68±1,48	-1,95	0,054
Bishop 4 Saat	2,26±1,98	5,36±3,19	-5,85	0,0001
Bishop 6 Saat	3,22±2,44	5,73±3,46	-4,02	0,0001
Bishop 8 Saat	4,13±2,66	6,27±4,34	-2,71	0,008
Bishop 10 Saat	5,79±3,45	3,75±2,49	2,18	0,033
Bishop 12 Saat	7,03±4,04	4,71±3,12	1,93	0,06
Bishop 14 Saat	6,45±3,81	5±3,51	1,15	0,258
Bishop 16 Saat	7,4±3,82	5±3,49	1,82	0,078
Bishop 18 Saat	7,17±2,59	3±0	4,80	0,0001
Bishop 20 Saat	8,4±2,07	5±0	2,24	0,049
Bishop 22 Saat	-	6±0	-	-

4,6,8,10. saatlerdeki Bishop skoru değerlendirilmesinde oksitosin gurubu lehine anlamlı fark saptanmıştır. (Sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,008$, $p=0,033$). 12,14,16. saatlerde Bishop skorları değerlendirilmesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 18 ve 20. saatlerde Bishop skorları açısından PGE2 gurubu lehine anlamlı fark saptandı.

Travay takibinde her iki gruptaki hastalarda kardiyotokografide izlenen 10 dakikadaki kontraksiyon sayıları ortalamaları Tablo 7’da sunulmuştur.

Tablo 7. Travaydaki kontraksiyon takibi

	PGE2	Oksitosin	t	p
Kontraksiyon Başlangıç	0,22±0,42	0,72±0,88	-3,62	0,0001
Kontraksiyon 4	2,04±1,74	2,16±1,36	-0,38	0,701
Kontraksiyon 6	2,44±1,18	2,78±1,54	-1,17	0,247
Kontraksiyon 8	2,88±0,96	2,67±1,65	0,71	0,482
Kontraksiyon 10	2,99±1,01	2,56±1,46	1,93	0,06
Kontraksiyon 12	2,86±0,57	2,79±0,89	1,93	0,06
Kontraksiyon 14	3,27±0,46	2,92±1,04	1,38	0,177
Kontraksiyon 16	3,5±0,51	3,08±1,38	1,25	0,22
Kontraksiyon 18	3,33±0,52	3±0	1,98	0,07
Kontraksiyon 20	3±0	2±0		
Kontraksiyon 22	0±0	2±0		

İndüksiyon başlangıcında kardiyotokografide 10 dakikadaki kontraksiyon sayısı açısından her iki grup açısından anlamlı fark saptandı. (PGE2:0,22±0,42/10 dakika ; Oksitosin:0,72±0,88/ 10 dakika ; $p=0,0001$) İlerleyen saatlerde bu fark izlenmedi.

Oksitosin gurubu hastaların 2’sinde 12 saat içinde doğumun birinci safhası başlamadığından indüksiyon başarısız kabul edildi. Bu hastaların sistemik ve obstetrik muayeneleri tekrar değerlendirildi ertesi gün tekrar indüksiyon denendi. Travayları 12 saat takip edildikten sonra doğumun birinci safhasının başlamaması üzerine bu iki hastaya sezaryen uygulandı.

Saatlerine göre doğumun gerçekleşme yüzdeleri ve verileri Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Doğumun gerçekleşmesi zamanlaması

		PGE2		Oksitosin		
Başlangıç	Doğum (-)	40	%100,0	33	%100,0	
	Doğum (+)	0	%0,0	0	%0,0	
4 Saat	Doğum (-)	40	%100,0	33	%100,0	
	Doğum (+)	0	%0,0	0	%0,0	
6 Saat	Doğum (-)	40	%100,0	26	%78,8	
	Doğum (+)	0	%0,0	7	%21,2	p=0,0026
8 Saat	Doğum (-)	38	%95,0	17	%51,5	
	Doğum (+)	2	%5,0	16	%48,5	p=0,0001
10 Saat	Doğum (-)	38	%95,0	3	%9,1	
	Doğum (+)	2	%5,0	30	%90,9	p=0,0001
12 Saat	Doğum (-)	30	%75,0	1	%3,0	
	Doğum (+)	10	%25,0	32	%97,0	p=0,0001
14 Saat	Doğum (-)	15	%37,5	1	%3,0	
	Doğum (+)	25	%62,5	32	%97,0	p=0,0004
16 Saat	Doğum (-)	15	%37,5	0	%0,0	
	Doğum (+)	25	%62,5	33	%100,0	p=0,0001
18 Saat	Doğum (-)	10	%25,0	0	%0,0	
	Doğum (+)	30	%75,0	33	%100,0	p=0,0015
20 Saat	Doğum (-)	8	%20,0	0	%0,0	
	Doğum (+)	32	%80,0	33	%100,0	p=0,006
22 Saat	Doğum (-)	0	%0,0	0	%0,0	
	Doğum (+)	40	%100,0	33	%100,0	

6. saatte oksitosin gurubundaki hastaların 7'sinin (%21,2) 8. saatte 16'sının (%48,5), PGE2 gurubunda 6. saatte henüz doğum olmamıştı, 8. saatte 2 hastanın (%5) doğumu gerçekleşmişti.

PGE2 gurubunda 10 hastaya, oksitosin gurubundaki 15 hastaya bebekte distres geliştiği için sezaryen yapıldı. Oksitosin gurubundaki 2 hastaya bir gün arayla yapılan iki yanıtız indüksiyon ve fetal distres nedeniyle sezaryen yapıldı.

Sonuç olarak PGE2 gurubunda sezaryen oranımız %20, oksitosin gurubunda %34 olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Sezaryen oranlarımız

	PGE2		Oksitosin	
CS	10	20,0%	17	34%
NSD	40	80,0%	33	66%

İki grup arasında sezaryen oranları açısından istatistiksel anlam olmamasına rağmen ODDS RATIO hesabı yapıldığında oksitosin gurubunun sezaryene gitme ihtimalinin PGE2 gurubundan 2.06 kat daha fazla olduğunu tespit ettik. OR:2,06 (0,83-5,10)

PGE2 gurubundaki hastaların bebeklerinin 1. dakika Apgar skoru ortalaması $7,49 \pm 0,19$ ve 5. dakika Apgar skoru ortalaması $9,10 \pm 0,11$ olarak bulundu. Oksitosin gurubundaki bebeklerin 1. dakika Apgar skoru ortalaması $7,80 \pm 0,17$ ve 5. dakika Apgar skoru ortalaması $8,80 \pm 0,15$ olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$)

Her iki hasta gurubunda maternal sistemik yan etki gözlenmedi. Anne, fetüs ve yenidoğan mortalitesi ile karşılaşılmadı.

TARTIŞMA

Klinik uygulamada obstetrisyen preterm, term ve postterm gebeliklerde servikal olgunluğu beklemeden doğum yaptırmak zorunda kalabilir (59). Gebeliğin devam ettirilmesinden kaynaklanan risk ile gebeliğin sonlandırılmasından kaynaklanacak riskin karşılaştırılmasına obstetrik denge denilmektedir (5). Obstetrisyen gebeliği sonlandırmaya karar vermişse karşısına üç seçenek çıkmaktadır. Birincisi riski göze alarak servikal olgunlaşmanın doğuma uygun hale gelmesini beklemek, ikincisi hastaya sezaryen ile doğum yaptırmak ve üçüncüsü servikal olgunluğu arttırmaya çalışarak doğum indüksiyonu yapmaktır. Kısa ve uzun dönemde anne ve fetüsün karşılaşacağı riskler göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında en mantıklısı üçüncüsüdür (5). Doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanımı günümüzde en çok uygulanan yöntemdir (11,59). Bu konuda klinik uygulamaya en son katılan doğum indüksiyon yöntemlerinden biri olan intraservikal PGE2 günümüzde artan oranlarda kullanılmaktadır (21). Literatür incelendiğinde, intravenöz oksitosin ve intraservikal PGE2 ile doğum indüksiyonunun klinik olarak karşılaştırıldığı araştırma sayısının gittikçe arttığı görülmektedir (30,31,34,48). Servikal olgunlaşmayı sağlamak ve doğum indüksiyonu yapmak amacıyla klinik kullanıma sunulan en son prostaglandin preparatlarından biri PGE2'nin intravajinal ovül formudur (60,61). Hasta guruplarının seçiminde ve araştırılan klinik bulguların belirlenmesinde farklı kriterlerin kullanılması bu araştırmalardan yararlanarak klinikte uygulanabilir kararlar alınmasını zorlaştırmaktadır (61,62). Serviksin olgunlaştırılması ve doğum indüksiyonu aşamalarında kullanıldığında optimal ölçüde başarı sağlayacak doz ve yöntemin arayışı devam etmektedir. Çoğu araştırmacıların intraservikal PGE2 uygulamasının yararları üzerine dikkat çekmelerine rağmen, literatürde optimal kullanım kriterleri konusunda görüş birliği sağlanamamıştır(61,61,62,63,64).

Klinik çalışma olarak yaptığımız çalışmamızda intravenöz oksitosin infüzyonu ve intraservikal PGE2 uygulaması yapılan hasta gurupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olması topladığımız verilerin daha güvenilir olmasını sağlamıştır. İntravenöz oksitosin ile doğum

indüksiyonu sırasında hastaların sürekli kardiyotokografik olarak monitorize edilmesi tavsiye edilmektedir. PGE2 uygulaması sırasında genellikle ilk bir saat içinde oluşabilecek bir uterus hiperstimülasyonunun erken yakalanması açısından kardiyotokografik monitorizasyon yapılması ve daha sonrada hastada regüler kontraksiyonlar başlayıncaya kadar hastanın yatağında takip edilmesi önerilmektedir (60,61,62,63,64). PGE2 gurubunda bulunan hastaların ilk bir saatten sonraki takipleri daha az monitorizasyon gerektirdiği için klinik takipleri daha kolay olmuştur. Araştırmamızdaki indüksiyon başarısızlığını değerlendirirken travayın oluşması ve sezaryene gidiş olarak iki ayrı başlıkta incelersek PGE2 gurubunda 12 saat sonra travaya girmeyen hasta olmadığını buna karşılık oksitosin gurubunda 2 hastanın bir gün arayla iki kez indüklenmesine rağmen travaya girmediğini gördük. Literatürde doğum indüksiyonunda klinik başarısızlık oranı, oksitosin infüzyonunda %8-50 ve intraservikal PGE2 uygulamasında %27-44 olarak bildirilmiştir (9,27,39,41,45). Başarısızlık oranları arasında bu derece fazla fark olması araştırmacıların farklı kriterleri kullanmalarından kaynaklanmaktadır. Araştırmalarda indüksiyon başarısızlığında kriter alınan süre 6-24 saat arasında değişmektedir (9,10,25,27,28). Araştırmamızda oksitosin ve PGE2 gurubunda bulunan hastalarda doğum indüksiyonuna 12 saat içinde cevap alınamayanların Bishop skorlarında elde edilen skor artışı ortalamaları belirlendi. Oksitosin gurubunda 0.89 ± 0.23 ve PGE2 gurubunda 2.40 ± 0.25 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemli bulundu ($p < 0.05$). Literatür incelendiğinde PGE2'nin Bishop skorunu arttırmakta daha başarılı olduğu bildirilmektedir (9,12,13,18,24,25,26,28). Doğum indüksiyonunda intraservikal PGE2'yi uygulayan birçok araştırmacı tarafından önerildiği gibi, doğum İndüksiyonu başarısız olan bu olgulara tekrar doğum indüksiyonu yapıldığında daha olgun bir serviks ile indüksiyona başlanacağından başarı şansı yükselmektedir(28). Araştırmamızda oksitosin ve PGE2 gurubunda indüksiyona cevap veren hastalarda doğumun birinci safhası başlayana kadar geçen sürelerin ortalamaları sırasıyla 6.45 ± 0.17 ve 7.12 ± 0.27 olarak bulundu. Bu ortalamalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ulmsten ve arkadaşlarının oksitosin ve PGE2 ile doğum indüksiyonu uyguladıkları araştırmalarında bizim bulgularımıza benzer sonuçlar alınmıştır. Bu

araştırcılar doğum indüksiyonunun başlamasından regüler uterus kontraksiyonlarının başlamasına kadar geçen süreyi oksitosin gurubunda 7.21 ± 0.96 saat ve PGE2 gurubunda 8.45 ± 0.78 saat olarak tespit etmişlerdir(41). Trofatter ve arkadaşları toplam 59 hasta üstünde yaptıkları klinik çalışmada PGE2 gurubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde doğumun birinci safhasının daha çabuk başladığını bulmuşlardır. Bu araştırcılar oksitosin gurubunda regüler uterus kontraksiyonlarının oksitosin gurubunda 7.53 ± 0.91 saat ve PGE2 gurubunda 5.39 ± 0.73 saat içinde başladığını tespit etmişlerdir (39).

Araştırmamızda normal doğumun total süresi yerine doğumun birinci ve ikinci safhalarının toplam süreleri kullanılmıştır. Plasenta ıkış süresinin indüksiyon ile direkt ilişkisi olmadığı için her iki indüksiyon yöntemi uygulanan hastaların doğum sürelerinin daha doğru elde edilmesi amacıyla bu uygulama yapılmıştır. Doğumun birinci ve ikinci safhalarının toplam süresini oksitosin gurubunda 9.03 ± 0.19 saat ve PGE2 gurubunda 6.47 ± 0.24 saat olarak bulduk. PGE2 kullanılan hastalarda doğum süresi daha kısa olmuştur. Bu fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). Trofatter ve arkadaşlarının çalışmasında bu süreler oksitosin gurubunda 7.40 ± 0.90 ve PGE2 gurubunda 4.77 ± 0.75 saat olarak bildirilmiştir. Bu alışmada PGE2 uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde doğum süresini kısalttığı gösterilmiştir (35). Çok merkezli başka klinik çalışmalarda PGE2 uygulamasının doğum süresini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısalttığı bulunmuştur (25,28). Ulmsten ve arkadaşlarının toplam 56 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada aynı süreler oksitosin gurubunda ortalama 7 saat ve PGE2 gurubunda ortalama 9.5 saat olarak bulunmuştur (41). Elde ettiğimiz veriler yukarda bahsedilen araştırmaların sonuçları incelendiğinde görüldüğü gibi bildirilen sonuçların çoğu ile uyumlu bulunmuştur. İntraservikal PGE2 uygulanan hastalarda ortalama doğum süresindeki anlamlı kısalma prostaglandinlerin servikal olgunlaşmaya olan önemli katkısından kaynaklanmaktadır.

Oksitosin ve PGE2 gurubunun normal doğum oranları sırasıyla %66 ve %80 olarak bulunmuştur. Bu oranlar karşılaştırıldığında intraservikal

PGE2 uygulananların daha fazla normal doğum yaptıkları görülmüştür. Literatürde bu oran oksitosin gurubunda %30-53 ve PGE2 gurubunda %20-56 arasında verilmektedir (13,18,25,27,28,39,41,43,47). Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda intraservikal PGE2 uygulamasının normal doğum oranını arttırdığı bildirilmektedir (25,39,41,47). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler bu araştırmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Doğum indüksiyonunun asıl amacı hastanın müdahale ve sezaryene gerek kalmadan normal doğum yapmasıdır. Bu amaca intraservikal PGE2 kullanıldığında daha yüksek oranda ulaşılmaktadır.

Araştırmamızda sezaryen oranı oksitosin gurubunda %34 iken PGE2 gurubunda %34 bulunmuştur. İki gurup arasında sezaryen oranları açısından istatistiksel anlam olmamasına rağmen ODDS RATIO hesabı yapıldığında oksitosin gurubunun sezaryene gitme ihtimalinin PGE2 gurubundan 2.06 kat daha fazla olduğunu tespit ettik. OR:2,06 (0,83-5,10) Literatürde sezaryen oranı oksitosin gurubunda %24-56 ve PGE2 gurubunda %8-24 arasında bildirilmektedir (13,18,27,28,39,45,47).

Literatürde bildirilen kontrollü klinik çalışmaların çoğunda intraservikal PGE2'nin doğum indüksiyonu uygulamasında sezaryen oranının azaldığı bulunmuştur (25,27,28,47). Oysa Trofatter ve arkadaşlarının gibi az sayıdaki araştırmada oksitosin ve PGE2 guruplarında sezaryen oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (16,39). Çalışmamızın sonuçları literatürdeki araştırmaların çoğunluğu ile uyumlu bulunmuştur. Doğum indüksiyonu uygulamasının daha az sezaryen ile sonuçlanması ,maternal ve fetal komplikasyonlara sezaryen ameliyatının kendisinden kaynaklanan risklerin eklenmesini önlemektedir. Doğum indüksiyonu sırasında uterus hiperstimülasyonu görülmesi uygulamaya bağlı sezaryen oranını arttıran önemli bir faktördür. Tokolitik tedaviye cevap vermeyen hastalarda fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için acil sezaryen ile doğum yaptırılması gerekmektedir. İntraservikal PGE2 uygulanan hastalarda %0.7-4 oranında uterus hiperstimülasyonu ortaya çıktığı bildirilmektedir (18,39,44). İntravenöz oksitosin infüzyonu ile doğum indüksiyonu yapılan hastalarda bu oran ortalama %1,9 olarak verilmektedir (20). Yalnız kardiyotokografik

monitorizasyon yöntemlerinin daha yaygın uygulanmaya başlandığı günümüzde hiperstimülasyon daha iyi kontrol edilebilmektedir. (38). Bizim araştırmamızda oksitosin gurubunda uterus hiperstimülasyonu hiç görülmemiştir. Bu durum önemli ölçüde indüksiyon sırasında hastanın kardiyotokografik monitorizasyonunun sürekli yapılmasına ve literatürde en çok tavsiye edilen doz şemasına uyulmasına bağlanmıştır. PGE2 gurubumuzda bulunan iki hastamızda (%4) uygulamanın ilk bir saati içinde uterus hiperstimülasyonu ortaya çıktı. İntraservikal PGE2 uygulaması ile doğum indüksiyonu yapan araştırmacılar uterus hiperstimülasyonunun özellikle ilk bir saat içinde ortaya çıktığını vurgulamaktadırlar (28). Uterus hiperstimülasyonu gelişme şansı fazla olan ilk bir saat içinde hastanın kardiyotokografik monitorizasyonla takip edilmesi kuvvetle önerilmektedir (28). Uterus hiperstimülasyonu nedeniyle sezaryen uygulama oranımız PGE2 gurubunda %4 olmuştur. Uterus hiperstimülasyonunun ortaya çıkış süresi ve hasta sayısı literatürde bulunan yayınlarda bildirilen oranlara uygun bulunmuştur (18,28,39).

Araştırmamızda müdahaleli doğum olmamıştır. Çeşitli araştırmacılar tarafından bu oran oksitosin gurubunda %3-27 arasında ve PGE2 gurubunda ise %2-20 arasında bildirilmiştir (13,18,27,39,41). Trofatter ve arkadaşları, ortalama müdahaleli doğum oranını oksitosin gurubunda %27 ve PGE2 gurubunda %20 olarak bildirmişlerdir (39). Ulmsten ve arkadaşları ise bu oranı oksitosin gurubunda %6 ve PGE2 gurubunda %2 olarak bildirmişlerdir (41). Elde ettiğimiz sonuçlar diğer araştırmacıların verdiği oranlar ile uyumlu bulunmaktadır. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığının belirlenmesi klinik uygulamada yararlı olacaktır. Bu konunun aydınlığa kavuşması için daha fazla hasta üzerinde yapılacak kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda her iki grupta bulunan hastaların bebeklerinde 1. dakika Apgar skoru ortalaması, oksitosin gurubunda 6.80 ± 0.17 ve PGE2 gurubunda 6.46 ± 0.19 olarak bulundu. Aynı yenidoğanların 5. dakika Apgar skoru ortalaması oksitosin gurubunda 8.80 ± 0.15 ve PGE2 gurubunda 9.10 ± 0.11 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak oksitosin ve PGE2

guruplarının 1.dakika ve 5 dakika Apgar skorlarının karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Trofatter ve arkadaşlarının çalışmasında 1. dakika Apgar skoru ortalaması oksitosin gurubunda $7,9\pm0,7$ ve PGE2 gurubunda $7,3\pm0,7$ olarak bulunmuştur. Aynı bebeklerin 5. dakika Apgar skoru ortalaması oksitosin gurubunda $8,9\pm0,3$ ve PGE2 gurubunda $8,9\pm0,4$ olarak bildirilmiştir. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (39). Literatürde bulunan diğer araştırmalarda da oksitosin ve PGE2 hasta guruplarının 1. ve 5. dakika ortalama Apgar skorları karşılaştırıldığında gurupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (26,41).



SONUÇ

Obstetrikte önemli bir atılım olan doğum indüksiyonu yöntemlerinin uygulanmaya başlamasından sonra maternal ve fetal morbidite önemli ölçüde azalmış ve tedavi endikasyonları ve yöntemlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmiştir.

Doğum indüksiyonu konusunda günümüzde en yaygın kullanılan ve en iyi bilinen yöntem intravenöz oksitosin uygulamasıdır. İntravajinal PGE2 içeren ovüllerin uygulanması tedavi seçeneklerimiz arasına en son katılan yöntemlerden biridir.

Bütün bu araştırma bulgularına dayanarak söyleyebiliriz ki intravajinal dinoproston güvenli bir yöntemdir. Gebenin intravajinal ovül uygulamasından sonra yatağa bağlı kalmaması ve mobil olabilmesi, etkin maddenin hedef organa uygulanması ile etkinin daha güvenli ve etkili olması dinoprostonun en büyük avantajıdır. Gebeler intravajinal ovül uygulamasındaki gurupta kendilerini psikolojik olarak daha iyi hissetmişler, ağrılardan daha az şikayet etmişlerdir. Anne ve fetüsün en az zarar göreceği bir doğum yönteminin ve uygun zamanın seçimi klinik uygulamalarda obstetrisyenin karşılaştığı en önemli sorunlardan biridir. Yüksek riskli gebelerin normal travayları bile komplikasyonlu geçebileceğinden PGE2 ve oksitosin uygulanan hastalarda doğum eylemi çok yakından takip edilmelidir. Medikal nedenlerle Bishop skoru uygun olmadıkları halde gebeliklerin sonlandırılması zorunluluğu sıklıkla karşılaştığımız bir olaydır. Oksitosin infüzyonu ile yapılan indüksiyonlarda genellikle serviksin doğuma hazır olmaması nedeniyle dilatasyon geç ve zor olmaktadır. Bu da doğum eyleminin uzamasına ve beraberinde bazı morbiditelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yine rijit serviks (skor 0-3), intrauterin asfiksi, ilerlemeyen eylem gibi endikasyonlar ile yüksek oranda sezaryen yapılmaktadır. Prostaglandinlerin serviks üzerindeki olgunlaştırıcı etkisi ve uterus kontraksiyonlarını başlatma avantajı nedeniyle bu olgularda PGE2 intravajinal ovül uygulaması tercih edilmelidir.

İntravajinal PGE2 uygulaması intravenöz oksitosin infüzyonuna göre normal doğum oranını arttırmaktadır. Sezaryen ile doğum yaptırılması gereken hasta sayısını azaltmaktadır. Başarısız indüksiyon oranı intravajinal PGE2 ovül kullanan hastalara göre intravenöz oksitosin uygulanan hastalarda daha fazla olmuştur. PGE2 uygulaması daha az fetal distrese yol açtığından bu hastalarda klinik bulgular da uygunsa ikinci kez doğum indüksiyonu uygulanabilmektedir. Serviks intravenöz oksitosin infüzyonuna göre daha olgun olduğu için ikinci doğum indüksiyonda başarı oranı yükselmektedir. Bu nedenle intravajinal PGE2 uygulanan hastalarda indüksiyonun bir defa başarısız olması önemli bir dezavantaj teşkil etmemektedir.

Araştırmamızın sonuçları değerlendirilirse intravajinal PGE2 ovül uygulaması oksitosin infüzyonuna göre doğum süresini uzattığı görülürken doğum indüksiyonunda güvenilirlik açısından önemli avantajlara sahiptir. İntravajinal PGE2 ovül uygulanan hastalar intravenöz oksitosin infüzyonu uygulanan hastalara göre yaklaşık yarı yarıya daha az hiperstimülasyon ve sezaryen oranına sahiptir. Literatürde bulunan yayınlar incelendiğinde intravajinal PGE2 ovül uygulaması sırasında farklı kliniklerin hastaları değişik kriterlere göre izledikleri anlaşılmaktadır. Bu nedenle günümüzde intravajinal PGE2 ovül uygulama yönteminin standardize edilmesi için daha çok hasta üzerinde ve araştırma kriterleri daha iyi belirlenmiş çok merkezli klinik araştırmaların yapılması gerekmektedir. Günümüzde PGE2'nin hem ikinci trimester abortuslarında hem de doğum indüksiyonunda kullanım oranı hızla artmaktadır.

Tüm bu sonuçlara dayanarak servikal olgunlaşması yetersiz olan gebelerde dinoproston vajinal ovül kullanımının doğum indüksiyonunda etkili bir yöntem olduğunu söylemek mümkün olabilir. Daha geniş serili çalışmalar yapıldığında sonuçlar kesin yorum yapmaya yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. 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
2. Danforth DN: The morphology of human cervix clinic. *Obstet Gynecol*:26,5,7-13:1983
3. Marquette GP, Skoll MA, Dontigny L. A randomized trial comparing oral misoprostol with intra-amniotic prostaglandin F2alpha for second trimester terminations. *J Obstet Gynaecol Can.* ;27(11):1013-8,2005
4. Hertelendy F, Zakar T. Prostaglandins and the myometrium and cervix. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*;70(2):207-22,2004. Review.
5. Gordon A and Calder AA:Cervical ripening. *Br J Hosp Med.*30,52-60,1983.
6. 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.
7. Uldbjerg N, Ilmsten U, Ekman G: *Clin Obs. Gynecol* 26:14-26,1986
8. 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.
9. Hollingsworth M, Gallimore S. Evidence that cervical softening in the pregnant rat is independent of increasing uterine contractility. *J Reprod Fertil.* 63(2):449-54,1981.
10. 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.
11. 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
12. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Lirion D. Mechanical methods for induction of labor. *Cochrane database Syst Rev* 2003;1.
13. 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
14. Ferguson JE et al: Oxytocin-induced labor characteristics and uterine activity for induction of labor. *Obstet. Gynecol* 72:739-745,1988
15. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al., eds. *Williams Obstetrics.* 21th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 2001.
16. 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 Gynecol.* 63(5):414-7,1998.
17. 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.* 46(7):641-6,2001.

18. Riskin-Mashiah S, Wilkins I. Cervical ripening. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 26(2):243-57,1999. Review.
19. 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-Jun;25(3):159-66,1997.
20. 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.*84(4):362-7,2005.
21. Ulmsten U, Wingerup L, Ekman G. Local application of prostaglandin E2 for cervical ripening or induction of term labor. *Clin Obstet Gynecol.* 26(1):95-105,1983. Review.
22. Sherman DJ, Frenkel E, Pansky M, Caspi E, Bukovsky I, Langer R. Balloon cervical ripening with extra-amniotic infusion of saline or prostaglandin E2: a double-blind, randomized controlled study. *Obstet Gynecol.* 97(3):375-80,2001.
23. Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J, Arieli S, Caspi E, Bukovsky I. Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. *Obstet Gynecol Surv.*51(10):621-7,1996. Review
24. Ifnan F, Jameel MB. Ripening of cervix for induction of labour by hydrostatic sweeping of membrane versus foley's catheter ballooning alone. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006 May;16(5):347-50.
25. Duvigneaud V, Denning Jr, Drabarek S, Chan WY. The synthesis and pharmacological study of 4- Decarboxamido-oxytocin (4-alpha-aminobutyric acid-oxytocin) and 5-decarboxyamido-oxytocin (5-alanine-oxytocin). *J Biol Chem.* 239:472-8,1964
26. Kelly AJ, Tan B, Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
27. Krejci I, Barth T, Kupkova B, Fruhafova L, Flegel M, Zaoral M. Pharmacology of oxytocin-(1-6)-hexapeptide amide, vasopressin-(1-6)-hexapeptide amide and their deamino analogues. *Eur J Pharmacol.* 24(2):179-82,1973.
28. Katzung BG, Basic and clinical pharmacology. p803-815. Appleton & Lange, 1995
29. Arisan K, Doğum Bilgisi Cilt 2. 6. Baskı Çeltüt Matbaacılık Sanayi. İstanbul- p947-951,1983
30. 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.*186(1):61-5,2002.
31. Sanchez-Ramos L, Hsieh E, Pharmacological methods for cervical ripening and labor induction. *Current Women's Health Reports* 3:55-60,2003.
32. De Ruiter J, Prostaglandines and Eicosanoids. Principles of Drug Action, Fall, 2002
33. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24:266-8,1964

34. Jefferson H et al. Current trends in cervical ripening and labor induction. *American Family Physician* 60:2,1999
35. Urban R, Lemancewicz A, Urban J, Skotnicki MZ, Kretowska M. Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10;106(1):20-4,2003.
36. Aksu MF Prostaglandinler ve reproduktif sistem, *Reproduktif Endokrinoloji. Jinekolojik Endokrinoloji Derneği Yayını, İstanbul*,s121-134,1990
37. Clark E, Prostaglandins and the reproductive cycle in *Gynecology and Obstetrics Vol 5*, Ed:Sciarra JJ, Harper and Dow, Publishers, Chap 42 s 1-10:1984
38. Elder MG, Intravaginal prostaglandins for cervical ripening and induction of labor in series *Eicosanoids and Fatty Acids. Fac Un Ges m.b. Austria*, 46-58,1988
39. Kashanian M, Akbarian A, Baradaran H, Samiee MM. Effect of membrane sweeping at term pregnancy on duration of pregnancy and labor induction: a randomized trial. *Gynecol Obstet Invest.* 62(1):41-4,2006
40. Tan PC, Jacob R, Omar SZ. Membrane sweeping at initiation of formal labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 107(3):569-77,2006.
41. de Miranda E, van der Bom JG, Bonsel GJ, Bleker OP, Rosendaal FR. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *BJOG.* 113(4):402-8,2006
42. Hamerlynck JV, Middeldorp S. [From the Cochrane Library: routine membrane sweeping ('stripping') for induction of labor in full-term pregnancies effective, but not always useful] *Ned Tijdschr Geneesk.* 5;149(45):2508-10,2005. Review.
43. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 25;(1),2005
44. Nunes FP, Campos AP, Pedroso SR, Leite CF, Avillez TP, Rodrigues RD, Meirinho M. Intravaginal glyceryl trinitrate and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 194(4):1022-6,2006.
45. Fok WY, Leung TY, Tsui MH, Leung TN, Lau TK. Effect of prostaglandin E2 for cervical priming on fetal hemodynamics. *J Reprod Med.* 50(9):697-700,2005.
46. Chen L, Bauerova H, Slaninova J, Barany G. Syntheses and biological activities of parallel and antiparallel homo and hetero bis-cystine dimers of oxytocin and deamino-oxytocin. *Pept Res.* 9(3):114-21,1996
47. Sitruk-Ware R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety. *Contraception.* 2006 Jul;74(1):48-55. Epub 2006
48. Wing DA, Guberman C, Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 192(2):445-51,2005

49. Karim SMM et al Menstruel induction with vaginal administration of 16,16 dimethyl trans delta 2 PGE1 methyl ester prostaglandins 14:615-618,1977
50. Hernandez-Valencia M. Cervical ripening with prostaglandin E1: how an ambulatory method decreases the hospital stay in abortus with intrauterine fetal demise. *Fetal Diagn Ther.* 18(1):54-8,2003.
51. Zlatnik FJ. Management of fetal death. *Clin Obstet Gynecol.* 29(2):220-9,1986
52. Peyser MR, Kupferminc MJ. Management of severe postpartum hemorrhage by intrauterine irrigation with prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol.* 162(3):694-6,1990.
53. Demers LM, Gabbe SG. Placental prostaglandin levels in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1;126(1):137-9,1976.
54. Lands WE. Biosynthesis of prostaglandins. *Annu Rev Nutr.* 11:41-60,1991. Review
55. Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension. A point of view. *Am J Obstet Gynecol.* 15;131(6):591-7,1978
56. Speroff L, Glass R, Kase NG Clinical gynecological endocrinology and infertility. Sixth edition, Baltimore, p351-378,492,1994.
57. Johnson N, Bryce FC. Could antiprogesterones be used as alternative cervical ripening agents? *Am J Obstet Gynecol.* 162(3):688-90,1990
58. Kayaalp O *Tibbi Farmakoloji Cilt 2.* Ayyıldız matbaası, Ankara, s1413-1496,1979.
59. Lange AP Induction of labor. *Dan Med Bull* 31:89,1984
60. Mazouni C, Provensal M, Menard JP, Heckenroth H, Guidicelli B, Gamberre M, Bretelle F. [Evaluation of controlled-release dinoprostone Propess for labor induction] *Gynecol Obstet Fertil.* 2006 Jun;34(6):489-92. Epub 2006.
61. Denoual-Ziad C, Hors Y, Delande I, Lezin B, Herlicoviez M, Dreyfus M. [Comparative efficacy of vaginal insert and dinoprostone gel for cervical ripening at term in current practice] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 34(1 Pt 1):62-8,2005. French. Erratum in: *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 34(3 Pt 1):212,2005.
62. Grignaffini A, Soncini E, Anfuso S, Ronzoni E. [Dinoprostone: slow release vaginal insert (Propess) and intracervical gel (Prepidil) for the induction of labour with unripened cervix] *Minerva Ginecol.* 56(5):413-8,2004.
63. Gai MY, Zhang JP, Li Y, Han HJ, Yang JQ, Wang SM, Su QF, Wu LF. [Clinical evaluation of propess for induction of term pregnancy] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 38(4):210-2,2003.
64. Nikolov A, Dimitrov A, Krusteva K, Nashar S. [Study of the effect of Propess for ripening of the unfavorable cervix for the induction of labor due to medical indications] *Akush Ginekol (Sofia).* 42(3):5-8,2003.
65. Laube DW, Zlatnik FJ, Pitkin RM. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 intracervical gel. *Obstet Gynecol.* 68(1):54-7,1986.

66. Tassone SA, Pearman CR, Rayburn WF. Outpatient cervical ripening using a sustained-release prostaglandin E2 vaginal insert. *J Reprod Med.* 46(6):599-600,2001.
67. Vollebregt A, van't Hof DB, Exalto N. Prepidil compared to Propess for cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10;104(2):116-9,2002.
68. Facchinetti F, Venturini P, Verocchi G, Volpe A. Comparison of two preparations of dinoprostone for pre-induction of labour in nulliparous women with very unfavourable cervical condition: a randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1;119(2):189-93,2005.
69. Peker A, Kesim ME: Doğum eylemi indüksiyonunda prostaglandin E2, oksitosin ve prostaglandin F2 α uygulaması. *Kadın Doğum Dergisi* 5:155,1989
70. Trofatter KF, Bowers D, Stanley RN Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 gel. *Am J Obstet Gynecol* 153:268,1985
71. Noah M, De Coster J, Fraser T, et al Preinduction cervical softening with endocervical prostaglandin E2 gel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:3,1987

TABLolar

Bishop Skorlama Sistemi.....	9
Klinik Bilgiler.....	41
Çalışmaya alınan nullipar ve multipar oranları.....	41
Doğum indüksiyonu endikasyonları.....	41
Travaya giriş ve doğuma kadar geçen süre.....	42
Takipte Bishop Skorları.....	42
Travaydaki kontraksiyon takibi.....	43
Doğumun gerçekleşmesi zamanlaması.....	44
Sezaryen oranlarımız.....	45

ŞEKİLLER

Prostaglandinlerin Genel Yapısı.....	20
Prostaglandin biyosentezi.....	21



DİNOPROSTON GURUBU HASTALAR

İSİM	TARİH	PROT_NO	KAYIT_YILI
H.U	21.05.05	33211	2005
D.T.Y	13.05.05	26102	2005
M.U	05.06.05	22106	2005
A.S	19.06.05	23551	2005
D.Ç	19.08.05	23574	2005
F.G	19.08.05	23580	2005
T.U	25.08.05	23739	2005
R.E	25.08.05	24157	2005
D.V	29.08.05	24483	2005
L.M	31.08.05	24689	2005
L.Ç	02.09.05	24878	2005
D.O	09.09.05	25702	2005
O.H	09.09.05	25706	2005
S.U.G	15.09.05	26334	2005
A.S	19.09.05	26630	2005
E.E	19.09.05	26637	2005
E.M	16.09.05	26377	2005
C.B	19.09.05	26635	2005
V.G	19.09.05	26608	2005
D.T	19.09.05	26638	2005
S.A	17.09.05	26568	2005
E.Z	17.09.05	26566	2005
F.E	20.09.05	26626	2005
D.K	20.09.05	26614	2005
S.E	22.09.05	27078	2005
A.M	27.09.05	27359	2005
B.B	30.09.05	28042	2005
B.Y	04.10.05	28442	2005
Y.O	06.10.05	28235	2005
P.L	10.10.05	28944	2005
R.H	12.10.05	29317	2005
L.H	12.10.05	29317	2005
İ.K	14.11.05	32445	2005
İ.K	15.11.05	32629	2005
Ü.K	12.09.05	25884	2005
Ü.S.D	17.11.05	32445	2005
A.A	18.11.05	32964	2005
S.Z	18.11.05	32926	2005
G.A	18.11.05	32957	2005
N.B	13.01.06	682	2006
N.U	29.01.06	1894	2006
S.P	28.01.06	1855	2006
A.A	03.02.06	2409	2006
E.E	26.03.06	6856	2006
S.D	26.03.06	6854	2006
A.V	01.04.06	7585	2006
M.M	04.04.06	7858	2006
G.M	05.04.06	7982	2006
G.K.K	15.04.06	9002	2006
H.K	17.04.06	9181	2006

OKSİTOSİN GURUBU HASTALAR

İSİM	TARİH	PROT_NO	KAYIT_YILI
Ç.A	26.09.05	32180	2005
F.G	26.09.05	626109	2005
Ü.D	10.08.05	769567	2005
B.G	09.09.05	772006	2005
L.Y	09.09.05	772188	2005
F.Y	27.09.05	772251	2005
B.I	17.08.05	507961	2005
F.Ş	27.09.05	774273	2005
M.Ü	18.08.05	765113	2005
L.N	26.09.05	752771	2005
H.Ö	26.09.05	686103	2005
M.Y	17.08.05	221889	2005
E.Ç	17.08.05	774682	2005
H.E	17.08.05	618140	2005
S.K	19.08.05	707937	2005
H.T	23.08.05	779308	2005
Y.E	26.08.05	727075	2005
S.M	25.08.05	769643	2005
M.B	26.08.05	741418	2005
D.A	16.09.05	644298	2005
K.K	15.09.05	626766	2005
C.Y	16.09.05	799249	2005
A.S	16.09.05	776860	2005
N.G	19.09.05	610261	2005
M.A	19.09.05	780308	2005
H.E	19.09.05	802144	2005
L.M	22.09.05	745507	2005
H.E	22.09.05	805151	2005
D.U	25.09.05	742225	2005
S.A	25.09.05	793407	2005
G.Ç	27.09.05	483190	2005
N.S	28.09.05	810535	2005
Z.D	01.10.05	813306	2005
Ö.D	06.10.05	817903	2005
H.E	07.10.05	818092	2005
Y.T	10.10.05	819762	2005
A.Y	15.10.05	927683	2005
H.Ç	19.10.05	827258	2005
S.C	21.10.05	830015	2005
Ş.D	25.10.05	832319	2005
D.B	07.04.06	968126	2006
Y.P	10.04.06	953449	2006
İ.B	17.04.06	973834	2006
H.B	19.04.06	1001539	2006
S.K	22.04.06	1004510	2006
E.O	25.04.06	1007061	2006
M.Ö	25.04.05	1008110	2006
H.B	29.04.06	1012524	2006
Y.D	08.05.06	155332	2006
Y.A	22.04.06	849307	2006