



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**SERVİKSİN OLGUNLAŞTIRILMASINDA MEDİKAL YÖNTEMLERİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Funda AKPINAR ALYAMAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**SERVİKSİN OLGUNLAŞTIRILMASINDA MEDİKAL YÖNTEMLERİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Funda AKPINAR ALYAMAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2007

ÖZET

SERVİKSİN OLGUNLAŞTIRILMASINDA MEDİKAL YÖNTEMLERİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada, term gebelikte vajinal yol ile uygulanan misoprostol ile dinoprostonun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya tıbbi ya da obstetrik nedenler ile doğum indüksiyonu planlanan, 37 ve daha büyük gebelik haftasında bulunan, bishop skoru uygun olmayan, baş prezentasyonda toplam 61 canlı tekil gebe dahil edildi. Gruplardan birine misoprostol 50 µg dozda, 4 saat ara ile, maksimum 4 doz; diğer gruba dinoproston 0.5 mg dozda, 12 saat ara ile, maksimum 2 doz uygulandı. Her iki gruptan elde edilen veriler, ki-kare testi ve daha nadir olaylar için Fisher'in kesin testi ile analiz edildi.

Bulgular: İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre dinoproston grubunda 784.5 ± 90.9 dakika, misoprostol grubunda 833.8 ± 105.0 dakika bulundu ($p=0.724$). 24 saat içinde vajinal doğum oranı dinoproston grubunda, misoprostol grubundan yüksekti (%74.1 ve %57.1); ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.187$). İndüksiyon ajanı dozu, oksitosin ile destekleme ihtiyacı, analjezi uygulamaları, doğum şekilleri ve yenidoğan sonuçları için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Her iki prostaglandin analogunun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerinin benzer olduğu, miad gebelikte doğum indüksiyonunda birbirinin alternatifi olarak kullanılabileceği; maliyet göz önüne alınarak, daha ucuz olan misoprostolün tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Misoprostol, dinoproston, doğum indüksiyonu, servikal olgunlaşma

SUMMARY

**COMPARISON OF THE MEDICAL METHODS IN CERVICAL
RIPENING**

Objective: To compare the efficacy and safety of vaginal misoprostol with vaginal dinoprostone in term labor induction and cervical ripening.

Material and method: The patients included in the study had medical or obstetric indication for induction of labor, had reached a gestational age of at least 37 weeks, had unfavourable bishop score and carried singleton pregnancies in cephalic presentation. Misoprostol at 50 µg dose, at every 4 hours, maximum 4 doses were applied to one group and; dinoproston at 0.5 mg dose, at every 12 hours, maximum 2 doses were applied to the other group. The data were analyzed statistically by Chi square test and Fisher's exact test when applicable.

Results: Intervals from application of initial dose to delivery time were 784.5 ± 90.9 minutes and 833.8 ± 105.0 minutes for the dinoprostone and misoprostol groups, respectively ($p=0.724$). More women in dinoprostone group were given birth vaginally within 24 hours, but this was not statistically significant ($\%74.1$ vs $\%57.1$, $p=0.187$). No significant differences were noted among the groups with regard to induction agent dose, oxytocin augmentation requirement and mode of delivery. The neonatal outcomes were not significantly different between two groups.

Conclusion: Vaginal misoprostol has similar efficacy and safety as vaginal dinoprostone. One may be an alternative to the other in cervical ripening and labor induction. Misopristol, due to cost effectiveness can be preferred.

Key words: Misoprostol, dinoprostone, labor induction, cervical ripening

GİRİŞ

Gebeliğin son trimesterinde, pek çok klinik durumda doğum indüksiyonu gerekebilir. Doğum indüksiyonu sırasında karşılaşılan ana problemler doğum eyleminin ilerlememesi ve artmış uterus aktivitesidir. Her iki durumda da fetal distres riski ve sezaryen ile doğum oranında artış vardır. Servikal uygunluk sağlanmadan yapılan doğum indüksiyonu, yüksek oranda başarısızdır. Bu durumda vajinal prostaglandin preparatlarının faydaları kanıtlanmıştır. Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için üretilen dinoproston, pahalı ve depolanma sırasında soğuk zincir gerektiren bir üründür. Prostaglandin sentetaz inhibitörlerine bağlı peptik ülser tedavisinde kullanım için üretilen misoprostol, gebe uterusunda seçici olarak prostonoid reseptörlerine bağlanarak etkili myometrial kasılma sağlayabilmektedir.

Bu çalışmada, vajinal yol ile uygulanan misoprostol ile dinoprostonun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Serviks

Uterusun servikal kısmı gebelik ve doğum eylemi boyunca yoğun değişiklikler gösteren heterojen bir yapıdır. Serviks gebelik sonuna kadar fetusu uterus içinde tutmakta ve doğum süresince fetusun güvenli olarak dış dünyaya çıkmasından sorumlu eşsiz bir kapak görevi görmektedir (1).

Normal bir gebelik süresi boyunca serviks sıkı ve kapalı şeklini korur. Doğumdan birkaç hafta önce servikste birtakım biyokimyasal ve biyomekanik değişiklikler oluşur ve sonuçta servikste klinik olarak yumuşama, silinme ve açılma görülür. Serviksteki bu değişime olgunlaşma denir. Servikal olgunlaşmanın zamanında gerçekleşmesi sağlıklı doğum için gereklidir. Zamanından önce ortaya çıkan olgunlaşma

preterm doğum ile sonuçlanırken, termde olgun olmayan bir serviks disfonksiyonel doğum eylemine neden olur (2,3).

Serviks, ekstraselüler matriks ve hücresel bölüm olarak iki kısımdır. Ekstraselüler matriks kollajen, elastin ve proteoglikanlardan; hücresel bölüm düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur (4).

Ekstraselüler matriksin ana bileşeni kollajendir. Servikal kollajen, %70 oranında tip I, %30 oranında tip III'tür (5). Doğal sarmal yapısında kollajen serttir. Gebelik boyunca aktif olarak sentezlenen kollajen, kollajenazlar tarafından daha yavaş ve düzgün şekilde yeniden yapılandırılır. Kollajenazların intraselüler aktivitesi, yapısal olarak defektif prokollajeni yıkarken, ekstraselüler aktivite doğuma izin veren servikal değişikliklerin oluşmasını sağlar (6). Serviksteki elastik lifler serviksin şeklini ve kapalı kalmasını sürdürmeye yardımcıdır. Elastin, mekanik kuvvet ile uzunluğunun iki katına kadar açılabilir; bu şekilde doğum eylemindeki servikal dilatasyona izin verir. Servikal yetmezliği olan kadınlarda elastinin azalması ile bir çeşit prematür servikal olgunluk ve açılma gözlenmiştir; fakat bu normal servikal olgunluğa özdeş değildir (7). Ekstraselüler matriksin diğer önemli bileşeni küçük moleküler ağırlıklı bir proteoglikan olan dekorindir. Servikal hücreler tarafından salınan dekorin miktarı, ileri gebelik haftalarında ve doğum eylemi sırasında dekorin / kollajen oranını artıracak şekilde artar. Kollajen liflerinin yüzeyini kaplayan dekorindeki bu artış, liflerde organizasyon bozukluğuna, su tutulumunda artışa ve sonuçta kollajen ayrışmasına sebep olur (8). Buna ek olarak termde doğru servikste hiyalüronik asit konsantrasyonu artar. Hiyalüronik asit fibroblastlar tarafından üretilen bir glikozaminoglikandır. Su moleküllerine yüksek afinite gösterir. Dekorin ve hiyalüronik asitteki artış sonucu klinik olarak servikal yumuşama gerçekleşir (9).

Serviksin hücresel bölümü düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. Bu hücrelerdeki proliferasyona bağlı olarak erken gebelikte

servikal hiperplazi gözlenirken, ilerleyen haftalarda oluşan programlı hücre ölümü ile hücre sayısı azalır (10). Bu değişiklik kliniğe servikal yumuşama olarak yansır.

Özet olarak, serviks, yapısı hakkında çok fazla bilgi edinilmiş olmasına karşın, özellikle “olgunlaşma” başlığı altında toplanan değişiklikleri başlatan etkenlerin moleküler biyolojisi hakkında bilgilerimizin eksik olduğu bir yapıdır.

Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonu

Doğum indüksiyonu fetal viabilite sınırı olan 24. gestasyonel hafta sonrası ve eylemin spontan başlamadığı durumda yapay metodlar ile eylemi başlatmaktır. Benzer metodların fetal viabilite öncesi uygulanması “düşük indüksiyonu” ya da “gebelik terminasyonu” olarak anılırken, eylem başladıktan sonra uygulanması destek (augmentasyon) olarak adlandırılır. Doğum indüksiyonu gebelikte en sık uygulamalardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1990’ların başı ile sonu arasında indüksiyon ile doğum oranı %10’dan %20’ye yükselmiştir (11).

Doğum indüksiyonu kararı oldukça zor bir klinik karardır. Anne ya da fetus açısından doğum ile sağlanacak yararların gebeliğin devamı ile sağlanacak yararlardan fazla olduğu her durumda indüksiyon endikasyonu vardır. Bazı faktörler indüksiyon kararı alınırken göz önünde tutulmalıdır (12).

Anne için indüksiyon ile doğumun beklenen faydaları: Preeklampsi, bazı solunum, hepatik, kardiak sistem sorunları gibi gebeliğe bağlı veya gebelik ile alevlenen medikal bir durumda iyileşme; çoğul gebelik, polihidramnios, spontan simphiotomi gibi rahatsızlık oluşturan duruma ait şikayetleri düzeltme, in utero mort fetalis ve bebeğin iyilik hali ile ilgili endişeleri sonlandırmadır (12).

Anne için indüksiyon ile doğumun beklenen riskleri: Artmış ağrı ve analjezi ihtiyacı, işlemlere bağlı artmış sezaryen doğum, infeksiyon ve diğer komplikasyon oranlarında artış, postpartum hemoraji, nadiren uterin rüptür, indüksiyonun başarılı olmayacağı veya normal doğum yapamayacağı konusunda endişedir (12).

Fetus için indüksiyon ile doğumun beklenen faydaları: İntrauterin gelişimin suboptimal olduğu durumlarda daha iyi büyüme ve gelişme, maternal diyabet, uzamış gebelik (41. gestasyonel hafta ve sonrası), amnionit, uzamış membran rüptürü, Rh immünizasyonu, gebelik kolestazi veya fetal distres varlığında artmış fetal ölüm riskinin azaltılmasıdır (12).

Fetus için indüksiyon ile doğumun beklenen riskleri: Prematürite ve uterusun aşırı uyarılmasıdır (12).

ACOG tarafından belirlenen doğum indüksiyonu endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 1 ve 2'de görülmektedir (13):

Tablo 1: Doğum indüksiyonunun endike olduğu durumlar.

Tablo 2: Doğum indüksiyonunun kontrendike olduğu durumlar.

- Plasenta previa
- Vaza previa
- Transvers fetal duruş
- Prolabe umbilikal kord (canlı fetüs)
- Daha önceki transfundal uterin insizyon

İndüksiyon Öncesi Servikal Değerlendirme

Calkins ve ark. 1930'da eylem süresini tahmin etmede kullanılabilecek faktörleri araştırmış ve multiparların, nulliparlara oranla eylem sürelerinin daha kısa olduğu sonucuna varmışlardır. Bu araştırmacılar daha önceden uzun eylem süresi için prognostik faktör olarak kabul edilen obezite, ileri yaşta ilk gebelik, küçük pelvis ve büyük fetus parametrelerinin eylem süresi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (14). Calkins daha sonra ilk servikal değerlendirme skorlamasını yayımlamıştır (15). Bu skorlama sisteminde kontraksiyon yoğunluğu, servikal duvar kalınlığı (1-5 arası), kanal uzunluğu ve silinme (efasman) dikkate alınmıştır. Daha iyi silinmiş, yumuşak kıvamlı serviksi bulunan ve fetal angajmanı iyi olan gebelerin daha kısa sürede doğum yaptığını gözlemlemiştir.

Cocks, 1955' te serviksleri beş tip olarak sınıflamıştır. Buna göre
Tip 1: Yumuşak, silinmiş 1 parmak geçişe izin veren ,
Tip 2: Yumuşak 1 parmak geçişine izin veren ancak silinme olmayan
Tip 3: Sert, internal os kapalı ancak silinmiş ,
Tip 4: Sert, internal osu kapalı,
Tip 5: Anormal serviksler olarak kategorizedir. Tip 1 ve 2 olgun serviksler olup indüksiyon için uygun adaylardır (16).

Doğum indüksiyonu 1950' lerden önce ancak amniotomi ile yapılabiliyordu. İntravenöz oksitosinin 1950' lerin ilk yıllarında icadı

doğum indüksiyonu uygulamasını artırmıştır. Bishop tek hastanede uygulanan 1000 vakalık elektif indüksiyon serisi bildirmiştir. Servikal dilatasyon, silinme ve prezente olan kısmın seviyesinin sadece multipar hastaların eylem süresi ile ilişkili olduğunu, başlangıç muayeneden bağımsız olarak nulliparların %40'ında, eylemin 8 saatten fazla sürdüğünü, bu bulgular eşliğinde özel seçilmiş hastalar için amniotomi ile birlikte uygulanan intravenöz oksitosin ile elektif doğum indüksiyonunun kabul edilebilir bir işlem olduğunu öne sürmüştür (17). Bishop 1964' te Bishop skoru olarak bilinen pelvik skoru geliştirmiştir (18). Bu sistem daha önce başarılı indüksiyon ile ilişkisi tanımlanmış servikal faktörlere dayanmaktadır (Tablo 3). Bishop skoru ≥ 9 olan durumlarda güvenli ve standart şekilde indüksiyon başarısı elde edilir. Pek çok modifikasyona rağmen halen en sık kullanılan pelvik skora sistemi orjinal Bishop skorudur.

Tablo 3: Bishop skora sistemi.

	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	80
Seviye	-3	-2	-1/0	+1/+2
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	-
Pozisyon	Posterior	Orta	Anterior	-

Fields, 1963' te yapılan Philadelphia Obstetri Cemiyeti toplantısında Bishop skoruna benzer bir skora sistemi sunmuştur (19). Fields, servikal faktörlerle beraber gestasyonel yaş, tahmini fetal doğum ağırlığı, hastanın indüksiyona yaklaşımı, kontraksiyon varlığı, vajinal akıntıda artış gibi parametreleri de göz önüne almıştır (Tablo 4). Nulliparite, makat prezentasyon dışında skorun ≥ 16 olması indüksiyon için elverişli olduğuna, skorun ≤ 10 olması komplikasyon oranının, ortalama eylem süresinin ve operatif doğum oranının yüksek olacağına işaret etmektedir.

Tablo 4: Fields skorlama sistemi.

	0	1	2
İndüksiyon-MDT arası süre	≥3 hafta	1-3 hafta	1 hafta içinde
Hastanın indüksiyona yaklaşımı	Red	Tereddüt	istekli
Tahmini fetal doğum ağırlığı	< 2500	Bilinmiyor	> 2500
Palpasyonda uterin tonus	Gevşek	Tonus artışı	Ciddi kontraksiyon
Servikal kıvam	Sert	Orta	Yumuşak
Efasman (%)	<80	80	>80
Servikal pozisyon	Posterior	45° açıda	Vulvaya dönmüş
Seviye	-2/üstü	-1/0	+1/altı
Dilatasyon (cm)	0-1	2-3	>3
Vajinal akıntıda artış	Yok	Var	Kanlı

MDT: Muhtemel doğum tarihi

İndüksiyon başarısını öngörme ve indüksiyona eşlik eden morbiditeyi azalma çabaları ile orijinal Bishop pelvik skorlama sistemine getirilen modifikasyonlardan biri de Burnett tarafından öne sürülmüştür (Tablo 5). Burnett' in modifiye Bishop skorunda daha önceki term doğum ve sefalik prezentasyon doğum indüksiyonu için öncelikli gereklilik iken, geçirilmiş uterin cerrahi kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır (20). Bu sisteme göre skor ≥ 8 ise eylem süresi 4 saatten az, skor 6 - 8 arası ise doğum 6 saat içinde, skor ≤ 6 ise süre tahmin edilemezdir.

Tablo 5: Burnett'in modifiye Bishop skorlama sistemi.

	Skor 0	Skor 1	Skor 2
Dilatasyon (cm)	<1.5	1.5-3	>3
Seviye	≥ -2	-1	≤ 0
Pozisyon	Posterior	Orta	Anterior
Silinme (cm)	>1.5	1.5-0.5	<0
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak

Değişik bir modifikasyon da Friedman ve ark. tarafından önerilmiştir (Tablo 6). Doğum indüksiyonu uygulanan 408 multipar gebenin değerlendirilmesi sonucunda, yalnızca latent fazın indüksiyon öncesi servikal skor ile ters ilişkili olduğu kanaatine varmışlardır. Ek olarak, Bishop skorunun her bileşeninin latent faz uzunluğuna aynı eşitlikte etki etmediğini; servikal dilatasyon etkisinin; kıvam, seviye ve efasmandan iki kat, servikal pozisyona oranla dört kat daha anlamlı olduğunu gözlemlemişlerdir (21).

Tablo 6: Friedman 'nın ağırlıklı Bishop skoru.

	Tartım öncesi	Basit Tartım	Tam Tartım
Dilatasyon	0-3	X2	X4
Silinme	0-3	X1	X2
Seviye	0-3	X1	X2
Kıvam	0-2	X1	X2
Pozisyon	0-2	X0	X1
Skor aralığı	0-13	0-14	0-30

Benzer bir skora modifikasyonu 1982' de Lange ve ark. tarafından 1189 başarılı doğum indüksiyonu izlemine dayanılarak yapılmıştır (22). Yapılan çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizine göre indüksiyon başarısını öngörmeye servikal dilatasyon diğer Bishop parametrelerinden en az iki kat daha önemlidir (Tablo 7).

Tablo 7: Lange'in ağırlıklı pelvik skorlaması

	0	1	2	3	Katsayı
Dilatasyon	0	1-2	3-4	>4	X2
Efasman	3	2	1	0	X1
Seviye	-3	-2	-1/0	+1/+2	X1

Son yıllarda indüksiyon öncesi servikal özelliklerin ultrasonografi ile değerlendirilmesi üzerinde durulmaktadır. O'Leary ve Ferrell, 1986'da ultrasonografik skorlama sistemi oluşturmuş ve bunu Bishop skoru ile karşılaştırmışlardır. Bu sistemde, alt uterin segmentin kalınlık ve konturu, serviksin uzunluğu, dilatasyonu ve prezente olan kısmın seviyesi kategorileri kullanılmıştır. Vajinal muayene ile yapılan skorlamanın ultrasonografik skorlama ile uyumlu olduğu, fakat birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını tespit etmişlerdir (23). Lim ve arkadaşları 1992'de, term gebelerde servikal uzunluk ve dilatasyonu belirlemede transvaginal ultrasonografi ile vajinal muayeneyi karşılaştırmışlardır. Ultrasonografi ile tespit edilen servikal dilatasyon ölçümünün vajinal muayene ölçümünün altında olduğunu; fakat iki metod arasındaki farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (24). Watson ve arkadaşları, 1996'da Bishop skorunun beş komponentini ve maternal parite ile transvaginal

sonografi skorlamasını incelemiş ve bu faktörlerin latent faz uzunluğunu saptamada belirleyici olduğunu göstermişlerdir. Latent faz uzunluğunu saptamada, bağımsız olarak en iyi faktörün dilatasyon olduğu, parite ve servikal uzunluk tespitinin ek yarar sağlamadığı sonucuna varmışlardır (25).

Fetal fibronektin, amniotik sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunan bir glikoproteindir. Spontan doğum öncesi fetal fibronektinin vajinal sekresyonlara sızdığı gösterilmiştir. Ahner ve ark. 1995'te ilk kez başarılı doğum indüksiyonunu öngörmeye fetal fibronektinin rolünü araştırmışlar ve vajinal sekresyonda fibronektin pozitif hastalarda fibronektin negatif olanlara kıyasla eylem sürelerinin daha kısa olduğunu görmüşlerdir. Düşük Bishop skoru ve negatif fibronektin testi varlığında uzamış indüksiyon süresi ve operatif doğum oranında artış saptamışlardır (26). Reis ve ark. 2003'te yaptıkları çalışmada vajinal muayene, serviksin ultrasonografik değerlendirmesi ve fetal fibronektini başarılı doğum indüksiyonunu öngörmeye etkinlikleri açısından karşılaştırmış ve en iyi prediktif değerini obstetrik hikaye ile beraber vajinal muayene ile uyumlu olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada fetal fibronektinin doğumu öngörme olasılık oranı 1'e yakın, serviksin ultrasonografik değerlendirmesi istatistiksel anlamlılık sınırının altında bulunmuştur (27).

Özet olarak, servikal faktörü skorlamada kullanılan sistemler (vajinal muayene ile yapılan skorlama sistemleri, ultrasonografik ölçümler ve vajinal sıvıda fetal fibronektin) eylem süresini ve hangi hastalara güvenli ve başarılı doğum indüksiyonu uygulanabileceğini belirlemek amacıyla yıllarca araştırılmıştır. En çok kullanılan sistem Bishop skorlama sistemidir. Bu sistem ve modifikasyonları; dilatasyon, efasman (silinme), kıvam, serviksin pozisyonu ve prezente olan kısmın seviyesini esas almaktadırlar. Bishop skorlama sisteminin geçerliliği birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Belirlenen faktörler arasında servikal dilatasyon başarılı indüksiyon ile en güçlü ilişki gösteren faktör olarak kabul edilmiştir. Yakın zamanda ultrasonografik

değerlendirmenin kullanımı gündeme gelmiştir, ancak vajinal incelemeye üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Günümüzde serviksin değerlendirilmesinde Bishop skoru başarılı indüksiyon ve travay süresinin tahmininde en iyi ve en ucuz metod olarak kabul görmektedir.

Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Yöntemler

Serviksin doğum indüksiyonuna uygun olmadığı (uzun, sert, kapalı veya minimal dilate) durumlarda uygulanan indüksiyon daha yüksek oranda uzamış eylem, müdahaleli doğum ve sezaryen doğum ile ilişkilidir (28). Doğum indüksiyonu için kontrendikasyon bulunmayan durumlarda olgunlaştırıcı ajan kullanımı içinde kontrendikasyon yoktur (12). İndüksiyon yöntemleri, farmakolojik yöntemler ve farmakolojik olmayan yöntemler olarak iki grupta toplanabilir.

A – Farmakolojik Olmayan Yöntemler

1 – Amniotomi

Amniotomi (membranların suni rüptürü) ilk kez 200 yıl önce Thomas Denman tarafından tanımlanmıştır. Bu işlem klinisyenin vajinal yol ile serviks ve membranları dijital hissetmesini takiben, membranları delemek genellikle plastik kanca, bazen çelik cerrahi forseps kullanımını içerir. Prosedürün kendisi ağrısız olduğu için anestezi gerektirmez; ancak özellikle membranlara ulaşmanın güç olduğu durumlarda rahatsızlık verici olabilir. Eylem sırasında amniotomi doğumun 1. evresinin ilerlememesi, fetal kalp atışı anormalliklerinde amnios mayini değerlendirmek amaçlı da uygulanabilir. Teorik olarak amniotomi ile endojen prostaglandin salgınmakta ve böylece servikal değişiklikler ve spontan doğum oluşmaktadır (29). Amniotomi sonrası artmış prostaglandin metabolitleri ve bunun doğum süresine etkisi gösterilmiştir (30). Amniotominin, işlem sırasında ya da takip eden vajinal muayeneler ile enfeksiyon oluşumu ve prezente olan kısım çok yukarıda ise kordon prolapsusu riskleri mevcuttur. HIV enfeksiyonu varlığında uygulanan

amniotomi vertikal geçişi artırır (31). Fraser, dokuz çalışmayı incelediği analizinde, amniotominin spontan eylem sũresini ve oksitosin ihtiyacını azaltabileceği; ancak sezaryen doğum oranını da artırdığı, yarar ve riskleri dũřũnũlerek bu yũntemin eylemi anormal ilerleyen vakalara saklanması gerektiği sonucuna varmıştır (32).

2 – Cinsel İlişki

Prostaglandinlerin servikal olgunlaşma ve doğum indũksiyonundaki rolũ anlaşıldıktan sonra, prostaglandinlerin biyolojik olarak en yũksek konsantrasyonda bulunduğu semen de araştırılmaya başlandı (33). Cinsel ilişkinin doğum indũksiyonundaki mekanizması net olmamakla birlikte olası mekanizmalar alt uterin segmentin fiziksel uyarılması, endojen oksitosin salınımı ve semendeki prostaglandinlerin doğrudan etkisi olabilir. Doğum indũksiyonunda cinsel ilişkinin verimliliğini gũsteren ya da diğer yũntemler ile karşılaştıran yeterli kanıt bulunmamaktadır (34).

3 – Meme stimũlasyonu

Bilateral meme stimũlasyonunun uterin hiperstimũlasyon ile ilişkili olduğu gũsterilmiřtir (35). İlerlemeyen doğum eylemi idamesinde kullanımı ile ilgili medikal yayınlar mevcuttur (36). Meme stimũlasyonunun endojen oksitosin üretimine neden olduğu bilinmektedir; ancak meme stimũlasyonu ile oksitosin seviyesi ve uterin cevap arasındaki doğrudan ilişki gũsterilememiřtir (37).

4 – Mekanik yũntemler

Mekanik yũntemler ekstraamniotik alana servikal açıklıktan çeşitli kateterler (foley, çift balonlu atod kateteri gibi) veya endoservikal sıvıyı absorbe eden (laminaria japonicum, lamicel, dilapan gibi) osmotik dilatatũrlerin yerleştirilmesidir. Mekanik metotlar kanalda doğrudan dilatasyon etkisi, dolaylı olarak prostaglandin veya oksitosin salınımını

artırarak doğumu uyarırlar (38). Lokal etkilerine ek olarak nöroendokrin refleksleri de uyardıkları gösterilmiştir (39).

5 – Membranların Sıyırılması

Membranların sıyırılması yönteminde uygulayıcı parmağını servikal kanaldan içeriye ilerleterek sirküler bir hareket ile membranları uterustan sıyrır. Bu hareket ile prostaglandin ve prekürsörlerinin serbestleşmesi uyarılır. Verimliliğini gösteren ya da diğer yöntemler ile karşılaştıran yeterli kanıt bulunmamaktadır (40).

B – Farmakolojik Yöntemler

1 - Mifepriston (RU 486)

Hem kendisi hem de metabolitleri progesteron reseptörleri ile kompetatif inhibisyon oluşturan, bu şekilde progesteronun uterin kontraktileti inhibe edici etkisini ortadan kaldırarak doğum eylemini başlatabileceği düşünülen bir ilaçtır. Bu etkisi sıçanlarda gösterilmiştir (41). Doğum indüksiyonunda kullanımını destekleyen klinik çalışma verileri yeterli değildir (42).

2 - Estrojenler

Koyunlarda doğum öncesi estrojen artışı, progesteron azalışı ve bu iki değişkene bağlı prostaglandin üretiminde artış ile doğum eyleminin başlaması ilişkili bulunmuştur. İnsanda fizyolojik mekanizmadaki farklılık nedeni ile estrojenler günümüzde indüksiyon amaçlı kullanılmamaktadır (43).

3 – Kortikosteroidler

Koyunlar ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal adrenal bezden salgılanan kortizolün doğum eylemini başlatmadaki önemi görülmektedir

(44). İnsan amnion zarında glukokortikoid reseptörlerinin saptanması insanda da olası etkiyi düşündürmüştür ise de elimizde yeterli kanıt mevcut değildir (45).

4 – Relaksin

Relaksin iki aminoasit zincirinden oluşan, 1950'lerden bu yana servikal olgunlaşma amaçlı kullanımı tartışılan bir hormondur. Ana kaynağı gebelik korpus luteumu olan relaksinın insan myometriumu üzerinde inhibitör etkisi nedeni ile diğer olgunlaştırıcı ajanlarda görülebilen uterin hiperstimülasyon riski yoktur. Kelly ve arkadaşları dokuz çalışmayı inceledikleri seride relaksinın doğum indüksiyonunda kullanımı önermemektedirler (46).

5 - Hiyalüronidaz

Servikal hiyalüronik asit seviyesinde artış doku içindeki sıvı miktarında artışa, bu da servikal yumuşamaya sebep olur. İntraservikal hiyalüronidaz enjeksiyonunun servikal olgunlaşmayı artıracığı düşünülmüştür; ancak bu konuda ki veriler yetersizdir (47).

6 – Prostaglandinler

Prostaglandinler tüm hücrelerde sentezlenebilen yirmi karbonlu bileşiklerdir. Servikal olgunlaşmayı ve uterin kontraksiyonları sağlamak üzere ekzojen prostaglandinler oral, intravajinal, intraservikal, ekstraamniyotik yollarla uygulanabilirler. Üst vajen veya servikal kanala uygulama daha düşük total doz gerektirdiği için daha çok tercih edilir (48). Düşük doz kullanım ile maternal sistemik etki ve uterin hiperstimülasyon riski azalır. Fizyolojik servikal olgunlaşma sürecinde görülen kollajen ayrılması, glikozaminoglikan artışı, fibroblast aktivitesinde artış gibi basamaklar ekzojen prostaglandinlerle de oluşur. Prostaglandinlerin myometriumun oksitosine duyarlılığını arttırdığı bilinmesine rağmen, prostaglandinler kayda değer kontraktilite

oluşturmaksızın da servikal olgunluğu arttırabilirler. Prostaglandinlerin koordine uterin kontraksiyon için gerekli bağlantı (gap-junction) oluşumunu arttırdığı bilinmektedir (49,50). Prostaglandinle induksiyonun neonatal sonuçları tek başına oksitosin kullanılan durum ile benzerdir. Prostaglandin E2 induksiyonu ile doğan bebekler altıncı ayına kadar takip edildiğinde soruna rastlanmamıştır (51).

a- Misoprostol (Prostaglandin E1 Analogu)

Misoprostol 16. karbon atomunda fazladan metil grubu içeren prostaglandin E1 metil esteridir. Prostaglandin sentetaz inhibitörlerine bağlı peptik ülser tedavisi ve profilaksisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülmüştür. Etiketinde olmaksızın servikal olgunlaşma ve doğum eylemi induksiyonunda kullanılmaktadır. Ucuz, oda sıcaklığında stabil, sistemik yan etkileri oldukça az olan bir ilaçtır. Misoprostol 100 µg ve 200 µg olarak iki tablet formunda üretilmektedir.

Oral alımı takiben hızla aktif metaboliti olan misoprostol asite çevrilir. Plazma tepe seviyesine yaklaşık 30 dakikada ulaşır ve ardından hızlıca düşer. Primer olarak karaciğerde yıkılır, %1'den az aktif metaboliti idrar ile atılır. Vajinal uygulamada daha düşük ve geç plazma tepe konsantrasyonu oluşurken (yaklaşık 80 dakika) yıkımı da yavaşlar (52). Oral alımı takiben sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma, diare, abdominal ağrı, titreme ve ateştir. Tüm yan etkiler doza bağlıdır. Vajinal uygulamada sistemik ve gastrointestinal yan etki nadirdir (53). Uterin kontraktilite oral alımı takiben 1 saat içinde plato seviyeye gelirken, vajinal uygulamada 4 saate yakın sürekli artmıştır. Oral uygulama ile karşılaştırıldığında vajinal yol ile elde edilen maksimal uterin kontraktilite anlamlı olarak daha yüksektir (54). Sublingual uygulama, etki başlama süresi olarak oral alıma, uterin kontraktilite açısından vajinal kullanıma benzer etkilidir (55). Vajinal pH'nın misoprostolün etkinliğini etkilemediği yönünde kanıtlar mevcuttur (56,57). Vajinal uygulama öncesi tabletlerin su ile ıslatılmasının absorpsiyonu arttıracığı düşünülmüş ise de membran rüptürlü vakalarda etkinliğin arttığı gösterilememiştir (58).

Doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşmada oldukça etkin ancak bu amaçlı kullanım için piyasaya sürülmediği için kullanım yolu, dozu, idamesi hakkında sistematik testten geçmemiş olan misoprostolün dozajı ve dozaj aralığı ve maksimum dozu ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Misoprostol uygulama dozları 2 - 4 saatte, 25 – 50 µg ve maksimum doz 100 – 600 µg arasında değişmektedir (59).

Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojlar Koleji (ACOG) indüksiyon için misoprostol dozunun 25 µg, 3-6 saat ara ile verilmesinin etkili olduğu, nadir durumlarda 6 saatte bir 50 µg kullanımda uterus hiperstimülasyonu ve mekonyum ile boyalı amnios riskinin arttığını belirtmektedir. (13).

b- Dinoproston (Prostaglandin E2)

Spontan doğum eylemi sırasında, prostaglandin E2 doğum ile ilişkili fizyolojik değişikliklerde rol oynamaktadır. Endojen prostaglandin E2'nin fizyolojik etkilerinin ışığında, servikal olgunlaşmayı sağlamak ve doğum eylemini uyarmak için bunun bir farmakolojik ajan olarak uygulanmış olması şaşırtıcı değildir. Nitekim son yirmi yılda, gelişmiş ülkelerde, prostaglandin E2 immatür serviksli vakalarda doğum indüksiyonunun standart ilacı haline gelmiştir (60). Kullanımını sınırlandıran faktörler derin dondurucuda depolanma zorunluluğu, transport sırasında olası ısı değişimi ile etken maddede bozulma ve yüksek maliyetidir.

Prostaglandin E2'nin in vivo olarak salınım hızı 12 saatlik periyot süresinde 0.3 mg / saattir. Etki uygulamadan 10 dakika kadar sonra başlar. Kana karışan kısmı maternal akciğer, böbrekler, dalak ve diğer dokularda inaktif metabolitlere dönüştürülür; metabolitler primer olarak idrar, az miktarda feçes ile atılır. Kullanım sırasında görülen yan etkiler prostaglandin E2'nin gastrointestinal, vasküler, bronşial uterin düz kas üzerine kontraktil etkisi ile oluşur. Hızlıca metabolize olduğu için ilacın geri çekilmesi ile birlikte yapılan destek tedavi semptomların gerilemesi

için genellikle yeterlidir. Prostaglandin E2'nin amnios dışı uygulaması ile yapılan ilk çalışmalar jel veya ovul gibi daha uygun olan intravajinal uygulamalara yönlendirilmiştir (52).

7- Oksitosin

Doğum indüksiyonunda en sık kullanılan ve en geniş deneyimimiz olan ajan oksitosindir. Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptid hormondur ve bu nedenle Duvigneaud ve arkadaşları 1955 Nobel Kimya ödülünü almıştır (61).

Oksitosin oral olarak alındığında kimotripsin tarafından barsakta hızla inaktive edilir. Burun, ağız mukozası veya doku içindeki enjeksiyon yerinden süratle absorbe olur. Hem endojen hem eksojen (parenteral) verilen hormon, karaciğer ve böbreklerde süratle inaktive edilir. Plazma yarı ömrü 10 dakikadan daha kısadır (62,63). Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında periferik vazodilatatör etki yapar ve özellikle diastolik olmak üzere kan basıncını düşürür. Refleks taşikardi oluşturur (63). Oksitosin antidiüretik hormona göre zayıf antidiüretik etki gösterir. Doğumu başlatmada yüksek dozda infüze edilen oksitosinin, antidiüretik etkisi ve su yüklenmesi sonucu su zehirlenmesi oluşabilir (62,63). Oksitosin verilen hastalarda bulantı, kusma görülebilir. Oksitosin infüzyonu altında doğan bebeklerde neonatal dönemde hiperbilirubinemi görülme olasılığı artmıştır (63).

Doğum indüksiyonunda oksitosin kullanımında; başlangıç dozu, arttırma aralığı, arttırma miktarı ve maksimum dozu farklı olan birçok protokol tanımlanmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, kullanılan başlangıç dozlarının 0.5 mIU / dakika ile 7 mIU / dakika arasında, doz aralıklarının 15-60 dakika arasında, maksimum infüzyon hızında 16 mIU / dakika ile 42 mIU / dakika arasında değiştiği görülmektedir (64). ACOG önerisi 2 mIU / dakika başlangıç dozunu takiben 20 dakikalık aralıklar ile 2 mIU / dakikalık artıştır (13).

İndüksiyon başarısı, seçilecek protokol kadar olgunun özelliklerine de bağlıdır. Oksitosin terapötik indeksi geniş bir ilaç olmakla birlikte, kullanıma ilişkin risklerin çoğu doza bağımlı olduğundan her olgu için olanaklı olan en düşük etkili doz belirlenmelidir. Uygun oksitosin dozunu etkileyebilen faktörler maternal olarak; servikal olgunluk, gebelik haftası ve ilişkili oksitosin reseptör durumu, ek magnezyum sülfat tedavisi, koryoamnionit varlığı; fetal olarak, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, plasental rezerv, bazal parsiyel oksijen basıncı ve anensefali varlığını içerir (65).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Komite onayı alındıktan sonra başlatıldı ve Ekim 2006 ile Haziran 2007 tarihleri arasında yürütüldü. Tüm gebelerden ilk başvuruda önceki gebelikleri için gebelik yılı, gebelik yaşı, sonlanma şekli, endikasyonu, fetal ağırlık ve sonuç, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisi, geçirilmiş operasyon varlığını içeren gebelik ve özgeçmiş anamnezi alındı. Genel fizik muayene, non stres testi takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, plasenta lokalizasyonu, prezentasyon ve biofizik profili bakıldı. Pelvik muayene ile servikal açıklık (cm), silinme (%), kıvam (sert, orta, yumuşak), pozisyon (posterior, orta, anterior), gelen kısmın seviyesi (-3, +3) parametreleri değerlendirilip Bishop skoru 10 puan üzerinden hesaplandı.

Şu durumlardan herhangi biri bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı:

- Dahil olma kriterlerinden herhangi birini sağlamayan,
- Düzenli uterus kontraksiyonu,
- Ultrasonografik olarak hesaplanan fetal ağırlığın 4500 gram üzerinde olması
- Plasenta / vaza previa veya açıklanamayan vajinal kanama,
- Geçirilmiş uterin cerrahi,
- Prolabe umbilikal kord,
- ≥ 38 °C ateş yüksekliği veya koryoamnionit şüphesi,
- Prostaglandin ya da oksitosin uygulaması için kontraendikasyon (kalp hastalığı, glokom, bronşial astım, ciddi renal yetmezlik).

Aşağıdaki kriterleri tam olarak sağlayan gebeler çalışmaya alındı:

- Tekil, baş prezentasyonda, ≥ 37 . gestasyonel haftada
- Nullipar / primipar veya ≤ 3 doğumu olan multipar,
- İndüksiyon için tıbbi veya obstetrik endikasyon varlığı,
- Başvuru bishop skoru ≤ 4 ve servikal dilatasyon < 4 cm,
- Reaktif NST

Gebeler iki grupta incelendi. Birinci grup (çalışma grubu) servikal olgunlaşma amaçlı posterior vajinal fornikse 0.5 mg dozda, 12 saat ara ile, maksimum 2 doz dinoproston uygulanan gebelerden oluşturuldu. İkinci grup (kontrol grubu), kliniğimizde doğum indüksiyonu amaçlı vajinal misoprostol uygulanmış gebelerden oluşturuldu. Bu gruba misoprostol 50 µgr dozda, 4 saat ara ile, maksimum 4 doz uygulanmıştı. Ağrılarının durumuna göre her iki gruptaki gebelere indüksiyon başlangıcından 4-6 saat sonra 4 mlU / dakika dozdan oksitosin infüzyonu, her 20 dakikada 4 mlU / dakika artacak şekilde, maksimum 40 mlU / dakika doza kadar, 10 dakikada 20-25 saniye süren 3 etkili kontraksiyon oluşturulması hedeflenerek uygulandı. Eylem süresi boyunca gebeler sürekli elektronik fetal kalp atım ve kontraksiyon takibinde izlendi. Uterin hiperstimulasyon gelişen gebelerde indüksiyon kesilerek vajen ılık su ile yıkandı. Pozisyon değişikliği, oksijen inhalasyonu, sıvı replasmanı yapıldı.

Her iki protokol grubunda yer alan olgular aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırıldı:

- İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre,
- 24 saat içinde vajinal doğum,
- İndüksiyon ajanı dozu,
- Oksitosin augmentasyon ihtiyacı,
- Rejyonel analjezi ihtiyacı,
- Doğum şekli (vajinal doğum, sezaryen),
- Müdahaleli doğum (forseps, vakum..),
- Sezaryen doğum endikasyonu (ilerlemeyen eylem, akut fetal distres..),

- Mekonyumlu amnios,
- Fetal doğum ağırlığı,
- 5. dakika Apgar skoru,
- Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı,

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS Versiyon 15.0 (Statistics Package for Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Başlangıçtaki demografik ve klinik özellikler (sürekli veriler) t-testleri kullanılarak analiz edildi. Tedavi grupları arasında karşılaştırma yapabilmek için bağımsız örnekler t-testi, eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. İstenmeyen olay insidansı ve gruplar arasında karşılaştırma Fisher'in kesin testiyle yapıldı. Analizde en az bir doz tedavi gören, başlangıç değerlendirmesi yapılan ve tedavi sonrasında en az bir gözlem yapılan tüm hastalar alındı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ alındı. Veriler ortalama \pm SD (standart deviasyon) olarak bildirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amaçlı dinoproston vajinal ovül uygulanan 30 ve misoprostol vajinal tablet uygulanan 31 olmak üzere toplam 61 hasta dahil edildi. Her iki gruptaki gebelerin yaş, parite, gestasyonel yaş ve indüksiyon başlangıcındaki Bishop skorunu içeren demografik özellikleri Tablo 8’de görülmektedir. Bu özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8: Gebelere ait demografik özellikler.

Demografik özellik	Dinoproston grubu Ort ± SD	Misoprostol grubu Ort ± SD
Yaş (yıl)	27,7 ± 1,1	27,1 ± 1,0
Parite	0,43 ± 0,1	0,42 ± 0,1
Gestasyonel yaş (gün)	278,3 ± 2,1	274,5 ± 1,8
Başlangıç bishop skoru	1,47 ± 0,2	1,71 ± 0,1

Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

İndüksiyon endikasyonları içinde en sık sebep dinoproston grubunda % 26,7 (8 hasta) ile miad aşımı ve % 26,7 (8 hasta) ile term erken membran rüptürü; misoprostol grubunda % 32,3 (10 hasta) ile hipertansif bozukluklar idi. Gruplar arasında endikasyonların dağılımı istatistiksel anlamlı farklı bulunmadı. Her iki grup için endikasyonların dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9: İndüksiyon endikasyonları.

Endikasyon	Dinoproston grubu % (n)	Misoprostol grubu % (n)
Miad aşımı	26,7 (8)	16,1 (5)
Hipertansif bozukluklar	20,0 (6)	32,3 (10)
Diabet	3,3 (1)	0 (0)
Oligohidramnios	3,3 (1)	9,7 (3)
IUGG	20,0 (6)	19,4 (6)
Term EMR	26,7 (8)	16,1 (5)
Kolestaz	0 (0)	6,5 (2)

IUGG: intrauterin gelişme geriliği, EMR: erken membran rüptürü

Her iki grupta vajinal doğum yapan gebeler için indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre dinoprostol grubunda 784,5 ± 90,9 dakika; misoprostol grubunda 833,8 ± 105,0 dakika bulundu (p=0,724). Yirmi dört saat içinde doğum yapmış 55 gebeden 27'sinde dinoprostol, 28'inde misoprostol ile doğum indüksiyonu yapılmıştı. Dinoprostol grubunda 24 saat içinde doğum yapan 27 gebenin 20'si (%74,1); misoprostol grubundaki 28 gebenin 16'sı (%57,1) vajinal yol ile doğum yaptı (p=0,187). Dinoprostol grubunda 28 (%93,3) gebede tek doz indüksiyon ajanı ile yeterli servikal olgunlaşma sağlanırken, 2 (%6,7) gebede ikinci doz kullanımı gerekti. Misoprostol grubunda ise 23 (%74,2) gebede tek doz yeterli gelirken, 8 (%25,8) gebede 2-4 doz indüksiyon ajanı kullanımı gerekti (p=0,081). Dinoprostol grubunda 25 (%83,3); misoprostol grubunda 24 (%77,4) gebede oksitosin ile destek ihtiyacı oldu (p=0,561). Her iki grupta vajinal yol ile doğum yapan gebeler analjezi uygulaması açısından değerlendirildiğinde, dinoprostol grubunda 18 (%85,7) gebenin lokal analjezi, 3 (%14,3) gebenin rejyonel analjezi ve misoprostol grubunda 12 (%70,6) gebenin lokal analjezi, 5 (%29,4) gebenin rejyonel analjezi ile doğum yaptığı görüldü (p=0,561). İntrapartum değişkenler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: İntrapartum değişkenler.

İntrapartum değişken	Dinoprostol grubu % (n)	Misoprostol grubu % (n)	P değeri
24 saat içinde vajinal doğum	74,1 (20)	57,1 (16)	0,187
İndüksiyon ajanı dozu			0,081
Tek doz	93,3 (28)	74,2 (23)	
Multipl doz	6,7 (2)	25,8 (8)	
Oksitosin ihtiyacı	83,3 (25)	77,4 (24)	0,561
Analjezi (vajinal doğumda)			
Lokal	85,7 (18)	70,6 (12)	0,461
Rejyonel	14,3 (3)	29,4 (5)	

Doğum şekilleri ve sezaryen doğum endikasyonları Tablo 11'de sunulmuştur. Dinoprostol uygulanan grupta 9 (%30), misoprostol

uygulanan grupta 14 (%45,2) gebede sezaryen doğum gerekti. Tedavi başarısı olarak belirlenen normal vajinal doğum dinoproston uygulanan grupta 21 (%70), misoprostol uygulanan grupta 17 (%54,8) hastada gerçekleşti (p=0,222). Misoprostol grubunda 1 (%5,9) gebede vakum ekstraksiyonu uygulandı. Sezaryen doğum endikasyonları dinoproston grubunda 5 (%55,6) gebede fetal distres, 3 (%33,3) gebede sefalopelvik uygunsuzluk, 1 (%11,1) gebede ilerlemeyen eylem ve misoprostol grubunda 9 (%64,3) gebede fetal distres, 3 (%21,3) gebede ilerlemeyen eylem, 2 (%14,3) gebede sefalopelvik uygunsuzluk idi (p=0,517). Her iki grup doğum şekli ve sezaryen doğum endikasyonları açılarından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 11: Doğum şekli ve sezaryen doğum endikasyonları.

	Dinoproston % (n)	Misoprostol % (n)	P değeri
Vajinal doğum	70 (21)	54,8 (17)	0,222
Spontan vajinal Vakum ekstraksiyonu	100 (21) 0	94,1 (16) 5,9 (1)	
Sezaryen doğum	30 (9)	45,2 (14)	0,222
İlerlemeyen eylem Fetal distres CPD	11,1 (1) 55,6 (5) 33,3 (3)	21,4 (3) 64,3 (9) 14,3 (2)	0,517

CPD: Sefalopelvik uygunsuzluk

Doğum sonrası hastanede kalış süreleri her iki grupta benzerdi. Doğum sonrası transfüzyon gerektiren kanama iki grupta da gözlenmedi. Hiçbir hastada uterin rüptür gelişmedi. Gebelerden ovülün varlığı nedeni ile rahatsızlık şikayeti olmadı. Ovül hastaların tamamında geri çekme sistemi kullanılarak kolayca çıkarıldı.

Ortalama fetal doğum ağırlığı dinoproston grubunda 3143,5 ± 117,0 gram, misoprostol grubunda 2939,0 ± 113,7 gramdı (p=0,215). Mekonyum ile boyalı amnios dinoproston grubunda 5 (%16,7), misoprostol grubunda 5 (%16,1) yenidoğanda gözlemlendi (p=1,0). Beşinci dakika Apgar skoru < 7 olan yenidoğan oranı dinoproston grubunda 2

(%6,7), misoprostol grubunda 3 (%9,7) bulundu ($p=1,0$). Yoğun bakım ihtiyacı dinoprostol grubunda 7 (%24,1), misoprostol grubunda 9 (%29,0) yenidoğanda oldu ($p=0,668$). Her iki grupta yenidoğan doğum ağırlığı, mekonyum ile boyalı amnios, 5. dakika Apgar skorunun < 7 olması ve yoğun bakım ihtiyacını içeren neonatal sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12: Neonatal sonuçlar.

	Dinoprostol grubu Ort \pm SD	Misoprostol grubu Ort \pm SD	P değeri
Doğum ağırlığı (gram)	3143,5 \pm 117,0	2939,0 \pm 113,7	0,215
Mekonyum ile boyalı amnios	%16,7 (5)	%16,1 (5)	1,0
5. dk Apgar skorunun < 7	%6,7 (2)	%9,7 (3)	1,0
Yoğun bakım ihtiyacı	%24,1 (7)	%29,0 (9)	0,668

Dk: dakika

TARTIŞMA ve SONUÇ

Doğum eyleminin en önemli bölümlerinden biri serviksin açılarak fetüsün vajinal kanala doğru ilerlemesidir. Bunun için düzenli uterin kontraksiyonların yanı sıra servikal olgunlaşma gereklidir. Yeterli olgunlaşma sağlanmadan uygulanan doğum indüksiyonu uzamış indüksiyon süresi, artan indüksiyon başarısızlığı ve sezaryen doğum oranı, uzamış hospitalizasyon süresi ve artan maliyet ile ilişkilidir. Ek olarak, hastaneye doğum için yatırılan ve doğumu bekleyen annenin uzayan bekleme süresi gebe ve yakınları için psikolojik bir sıkıntı oluşturmaktadır. En sık kullanılan doğum uyarılma yöntemi, oksitosinin damar içi infüzyon yöntemidir. Ancak serviksi olgunlaşmamış olgularda bu işlemin uzun uyarılma süresi ve yüksek başarısızlık oranı gibi olumsuzlukları vardır.

Günümüzde indüksiyon ile doğum oranlarının %20'lere ulaştığı düşünüldüğünde, ideal bir olgunlaştırıcı ajana olan ihtiyacın ne kadar büyük olduğu anlaşılabilir. Doğum eyleminin gerçekleşmesi gereken preeklampsi gibi bir maternal endikasyon ve / veya şiddetli intra uterin gelişme geriliği gibi bir fetal endikasyon varlığında, klinisyen, servikal olgunluğu beklemeden doğum yaptırmak zorunda kalabilir. Bu durumda servikal anatomik ve fizyolojik değişiklikleri sağlamak üzere bazı olgunlaştırıcı ajanların kullanımı gerekmektedir. Bunların içinde kanıta dayalı kullanımı olanların başında prostaglandinler gelmektedir (66 - 69). Spontan doğum eylemi sırasında prostaglandin E2 doğum ile ilişkili fizyolojik değişikliklerde rol oynamaktadır. Hem serviksin yumuşamasının ve genişlemesinin hem de uterus kasılmalarının önemli bir mediatörüdür. Serviks düz kaslarını gevşettiğine ve doğumda olgunlaşma ile sonuçlanan servikal kollajen lifleri arasındaki glikozaminoglikan üretiminde artışı uyardığına inanılmaktadır (3).

Prostaglandinler başlangıçta sistemik olarak verilmelerine karşın, sistemik emilimi uterus hipertonesine, bulantı ve kusmaya neden olduğu

için son zamanlarda intravajinal, intraservikal, ekstraamniyotik, pesser ya da suppozitivar jel formlarında lokal olarak uygulanmaya başlanmıştır.

Obstetrisyenler 1980'lerin ortasında sentetik prostaglandin E1 metil analogu olan misoprostolü servikal olgunlaşma amaçlı kullanmaya başladı (70-72). Misoprostol dinoproston dan farklı olarak oda ısısında saklanabilir ve oldukça düşük maliyetlidir, ek olarak natürel prostaglandinlere kıyasla daha az yan etkisi mevcuttur (68-70). Misoprostolün indüksiyon amaçlı kullanımını sınırlayan en önemli faktör bu amaçla piyasaya sürülmediği için FDA onayının olmaması ve doz değişkenliğidir. Hali hazırda üretilen tabletler 100 ya da 200 µg etken madde içermekte ancak yapılan çalışmalar ister oral ister vajinal yol ile tek uygulamadaki maksimum dozun 50 µg misoprostolü aşmamasını önermektedir. İlacı 4 veya 8 eşit parçaya bölmek her zaman mümkün olmayacağı için dozaj hatasına sebep olmaktadır. Brezilya Sağlık bakanlığı 2001 yılında vajinal kullanım için 25 µg misoprostol (Prostokos®) üretimini onaylamış ise de, dünya çapında halen, var olan tabletlerin bölünmüş dozları kullanılmaktadır (73).

Gelişmiş ülkelerde son yıllarda servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda prostaglandin E2 standart ilaç olarak kullanılmaktadır (60). Kullanımını sınırlayan faktörler termoinstabilitesi nedeni ile transport ve depolanma sırasında soğutucuya ihtiyaç olması ve yüksek maliyetidir (70).

Hastanemizde servikal olgunlaşma amacı ile rutin olarak misoprostol kullanılmaktadır. Yılda yaklaşık 1000 riskli doğumun gerçekleştiği referans hastanemizde, misoprostol ile ilgili deneyimimiz mevcuttu. Türkiye piyasasına Ekim 2004 tarihinde giren prostaglandin E2'nin yeni formu dinoprostonun, kontrollü salınımlı olması, istenildiğinde kolayca geri çekilebilmesi ve servikal olgunlaşma amaçlı ruhsatlandırılması nedenleri ile uygun bir olgunlaştırma ajanı olabileceği düşündük. Varolan misoprostol deneyimimizi Türkiye için yeni olan

dinoproston ile kıyaslamak, bu ajanın güvenilirlik ve etkinliğini araştırmak üzere bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Çalışmamız Ekim 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya tıbbi ya da obstetrik nedenler ile doğum indüksiyonu planlanan, 37 ve daha büyük gebelik haftasında bulunan, bishop skoru uygun olmayan, baş prezentasyonda toplam 61 canlı tekil gebe dahil edildi.

Çalışmamızda vajinal doğum yapan olgularda indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre misoprostol uygulanan grupta $833,8 \pm 105,0$ dakika, dinoproston uygulanan grupta $784,5 \pm 90,9$ dakika bulundu ($p=0,724$). Fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacı ile intravajinal misoprostol ve dinoprostonun kullanımının karşılaştırıldığı prospektif, randomize, çift ya da tek kör çalışmalar indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre açısından incelendi (Tablo 13).

Tablo 13: İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre.

Çalışma	Misoprostol	Dinoproston	P değeri
Wing	1429 \pm 793 dk	1484 \pm 866	0.97
Surbek	1392 \pm 1052 dk	1795 \pm 1382 dk	0.09
Frohn	9.4 \pm 6.5 saat	12.1 \pm 8.3 saat	0.06
Khoury	21.3 saat	27.2 saat	0.019
le Roux	12.3 saat	14.8 saat	< .01
Pandis	14.6 saat	19.0 saat	0.0014
Rozenberg	910 (835-978) dk	1128 (1070-1265) dk	< .05
Danielian	14.4 saat	22.9 saat	< 0.00001
Koderup	19 saat 50 dk	28 saat 52 dk	0.005
S-Ramos	699 (395-1053)	1053(780-1590)	< .001
Nunes	15.3 \pm 9.8 saat	19.1 \pm 13.2 saat	.027
Ramsey	24 \pm 10.8 saat	32.2 \pm 14.7	< .05

dk: Dakika

İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre Wing (83), Surbek (84) ve Frohn'un (85) çalışmalarında istatistiksel anlamlılık sınırının altında; ancak misoprostol grubunda dinoproston grubuna kıyasla daha kısa; Khoury (74), Roux (75), Pandis (76), Rozenberg (77), Danielian (78), Koderup (79), S-Ramos (80), Nunes (81) ve Ramsey'in (82) çalışmalarında misoprostol grubunda istatistiksel anlamlı olarak kısa bulunduğu görüldü.

İndüksiyon başarısını ölçmede en önemli kriterlerden biri olan 24 saat içinde vajinal doğum oranı çalışmamızda misoprostol uygulanan grupta % 57,1 (16 hasta), dinoproston uygulanan grupta % 74,1 (20 hasta) bulundu ($p=0,187$). İki grup arası fark istatistiksel anlamlılık sınırının altında bulundu. Literatürdeki çalışmalar 24 saat içinde vajinal doğum başarısı açısından incelendi (Tablo 14).

Tablo 14: Yirmi dört saat içinde vajinal doğum oranları.

Çalışma	Misoprostol (%)	Dinoproston (%)	P değeri
Pandis	54.2	65.7	0.019
Koderup	77	52	0.006
Rozenberg	67.4	56.8	< .05
Danielian	80	51	< .0001
Surbek	70	46	0.009
Wing	45.9	51.5	0.50
Frohn	81	71	0.20
S-Ramos	71.3	60.9	Anlamlı değil
Nunes	76	73	Anlamlı değil
le Roux	57	54	> .05
Charoenkul	46.3	35.7	0.350
Ramsey	60.5	47.4	0.1

Yirmi dört saat içinde vajinal doğum oranının Pandis (76), Koderup (79), Rozenberg (77), Danielian (78) ve Surbek'in (84) çalışmalarında misoprostol grubu lehine anlamlı olarak daha fazla olduğu; Wing (83),

Frohn (85), S-Ramos (80), Nunes (81), le Roux (75) Charoenkul (86) ve Ramsey'in (82) çalışmalarında istatistiksel anlamlılık sınırının altında olmakla beraber; yine misoprostol ile indüksiyon uygulanan gruplarda daha fazla olduğu gözlemlendi.

Gelişmiş ülkelerde maliyet tedavi şeklini belirlemede en önemli parametrelerden biridir. Çalışmamızda ilk doz ile yeterli servikal olgunluğu sağlayamadığımız misoprostol grubunda 8 (%25,8), dinoproston grubunda 2 (%6,7) gebeye ikinci doz uygulama ihtiyacımız oldu ($p=0,081$). Misoprostol ucuz bir ilaçtır ve indüksiyon için bölünmüş dozlarının kullanılması maliyeti daha da aşağıya çekmektedir. Servikal olgunlaşmada kullanım için ruhsatlandırılmış olan dinoproston ise kıyaslanamayacak kadar daha yüksek maliyeti olan bir ajandır. Pandis'in çalışmasında indüksiyon başı ortalama 2 ovül kullanıldığı, Frohn'da dinoproston uygulanan grupta %62 oranında ikinci doz gerektiği, Surbek'in çalışmasında > 2 doz kullanma ihtiyacının %30 vakada gözlemlendiği hesaba katılırsa, maliyetin misoprostol kullanımına göre ne derece fazla olduğu anlaşılabilir (76,84,85).

Oksitosin augmentasyon ihtiyacı misoprostol grubunda 24 (%77,4), dinoproston grubunda 25 (%83,3) gebede gözlemlendi. Bu sonuç iki grup arasında anlamlı farklı değildi ($p=0,561$). Aynı değişken açısından literatürdeki çalışmaların sonuçları Tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 15: Oksitosin augmentasyon ihtiyacı.

Çalışma	Misoprostol(%)	Dinoproston(%)	P değeri
Danielian	21	47	< .0001
Kolderup	55	88	0.006
Pandis	20.5	29.8	0.034
S-Ramos	39.8	68.7	< .001
Surbek	32	48	0.08
le Roux	6.6	16.2	Anlamlı değil

Oksitosin augmentasyon ihtiyacı Danielian (78), Kolderup (79), Pandis (76) ve S-Ramos'un (80) çalışmalarında misoprostol grubunda dinoproston grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük; Surbek (84) ve Roux'un (75) çalışmalarında misoprostol grubunda anlamlılık sınırı altında; ama daha az bulunmuştur.

Rejyonel anestezi uygulamasının doğum süresini uzatabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda misoprostol grubunda 5 (%29,4), dinoproston grubunda 3 (%14,3) gebeye rejyonel anestezi uygulandı. Bu değişken için iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Benzer şekilde literatürdeki çalışmalara bakıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo16).

Tablo 16: Rejyonel anestezi uygulama oranları.

Çalışma	Misoprostol(%)	Dinoproston(%)	P değeri
Frohn	54	71	0.06
Pandis	39.6	38.1	0.83
Rozenberg	91.9	93.5	Anlamlı değil
Surbek	45	51	Anlamlı değil

Başarılı bir indüksiyonun temel amaçlarından biri doğumun vajinal yol ile gerçekleşmesidir. Çalışmamızda misoprostol grubunda 14 (%45,2), dinoproston grubunda 9(%30) gebede akut fetal distress, ilerlemeyen eylem veya sefolopelvik uyumsuzluk nedenleri ile sezaryen doğum uygulamak zorunda kaldık. Sezaryen doğum oranlarımız gruplar arası anlamlı farklı bulunmadı ($p=0,222$). Aynı sonuç açısından literatürdeki çalışmalar incelendiğinde iki grup arasında sezaryen doğum oranı için anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17: Sezaryen doğum oranları.

Çalışma	Misoprostol(%)	Dinoproston(%)	P değeri
Ramsey	13.2	10.5	0.72
Rozenberg	17.9	16.2	Anlamlı değil
Kolderup	28	27	0.29
Surbek	12	14	Anlamlı değil
Pandis	18.1	19.1	0.88
Frohn	19	26	0.38
Nunes	14	13	Anlamlı değil
le Roux	35	34	Anlamlı değil

Sezaryen doğum oranını ve eylem süresini etkileyebilecek faktörlerden biri olan fetal doğum ağırlığı çalışmamızda misoprostol grubunda $2939,0 \pm 113,7$ gram, dinoproston grubunda $3143,5 \pm 117,0$ gram bulundu. Gruplar arasında fetal doğum ağırlıkları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,215$). Aynı parametre için literatürdeki çalışmalar incelendiğinde benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 18).

Tablo 18: Fetal doğum ağırlığı.

Çalışma	Misoprostol(gr)	Dinoproston(gr)	P değeri
ramsey	3436±394	3498±478	0.83
S-Ramos	3079±719	3096±743	Anlamlı değil
Frohn	2710±616	2594±513	0.29
Wing	3264±592.3	3305±549.3	0.61
Surbek	3360±602	3419±659	Anlamlı değil
Danielian	3639±460	3601±469	0.55
Rozenberg	3285	3200	Anlamlı değil

gr: gram

Fetal asfiksiyi değerlendirmek üzere çalışmamızda mekonyum ile boyalı amnios ve 5. dakika Apgar skoru verilerini kullandık.

Çalışmamızda mekonyum ile boyalı amnios misoprostol grubunda 5 (%16,1), dinoprostol grubunda 5 (%16,7) gebede gözlemlendi. Bu değerler ile gruplar arası farklılık bulunmadığını gözledik ($p=1,0$). Bu parametre için literatürdeki çalışmaları incelediğimizde sonuçlarımızın literatür ile korele olduğunu gördük. (Tablo 19).

Tablo 19: Mekonyum ile boyalı amnios.

Çalışma	Misoprostol(%)	Dinoprostol(%)	P değeri
le Roux	3.3	1.6	Anlamlı değil
Rozenberg	9.3	4.4	Anlamlı değil
Pandis	13.8	10.7	0.39
Wing	1	1	> 0.99

Beşinci dakika apgar skoru < 7 olan gebe sayısının misoprostol grubunda 3 (%9,7), dinoprostol grubunda 2 (%6,7) ve bu sonuç için gruplar arası anlamlı farklılık olmadığını ($p=1,0$); literatür ile benzer olduğunu saptadık (Tablo20).

Tablo 20: Beşinci dakika Apgar skoru < 7.

Çalışma	Misoprostol(%)	Dinoprostol(%)	P değeri
le Roux	2,5	0,8	Anlamlı değil
Danielian	0	0	Anlamlı değil
Rozenberg	1,1	1,6	Anlamlı değil
Pandis	1	1,3	Anlamlı değil
Wing	0	0	Anlamlı değil

Yoğun bakım ihtiyacı dinoprostol grubunda 7 (%24,1), misoprostol grubunda 9 (%29,0) yenidoğanda oldu. Gruplar arasında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,668$). Aynı parametre için literatürdeki çalışmalar incelendi (Tablo 21). Le Roux (75), Danielian (78), Rozenberg (77), Ramsey (82) ve Surbek'in (84) çalışmalarında benzer şekilde gruplar arasında anlamlı

farklılık olmadığı; Kolderup'ın (79) çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının anlamlı olarak dinoproston grubunda daha az olduğu gözlemlendi.

Tablo 21: Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı.

Çalışma	Misoprostol(%)	Dinoproston(%)	P değeri
le Roux	5	3,3	0,5
Danielian	8	6	0,59
Rozenberg	8,2	8,7	0,94
Ramsey	8,6	2,6	0,55
Surbek	0	3	Anlamlı değil
Kolderup	13	3	0,02

Doğum indüksiyonunda verilmesi gereken en önemli karar nasıl ya da hangi ilaç ile uygulanacağı değil; uygulanması gerekliliği kararıdır. Anne ya da fetüs için doğumun gerekli olduğu kararı verildikten sonra serviks, doğum eylemine uygunluğu yani “olgunluğu” açısından değerlendirilmelidir. Serviksin olgun olmaması halinde oksitosin ya da amniotomi ile yapılan indüksiyonun başarısı düşüktür. Bu durumda uygulanabilen farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler içinde en çok kabul görenler prostaglandin preparatlarıdır.

Dinoproston (PGE2) gelişmiş ülkelerde serviksin olgun olmadığı durumlarda gerçekleştirilen indüksiyonun standart uygulaması haline gelmiştir. Soğuk zincir gereksinimi ve yüksek maliyeti daha az gelişmiş ülkelerde sorun yaratabilmektedir. PGE2'nin değişik vajinal uygulama formülasyonları vardır. Kontrollü salınımlı dinoprostonun avantajı uterin hiperstimülasyon durumunda uygulamaya son vermek üzere ilacın bir geri çekme bandına sahip olmasıdır.

Bishop uygunsuzluğunda kullanılacak bir diğer ilaç, bazı çalışmalarda PGE2'den daha etkili bir olgunlaştırıcı olduğu belirtilen misoprostoldür. Aynı çalışmalarda misoprostol, doza bağımlı olarak uterin

hiperstimülasyon ve eşlik edebilen fetal kalp atım değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada, demografik özellikleri ve indüksiyon endikasyonları benzer term gebeliği olan iki grupta vajinal yol ile uygulanan misoprostol ile kontrollü salınımlı dinoprostonun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırdık.

İndüksiyonun etkinliğini gösteren; indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre, 24 saat içinde vajinal doğum, indüksiyon ajanı dozu, oksitosin ile destekleme ihtiyacı açılarından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık. Her iki ilacı güvenilirlik için doğum şekilleri ve yenidoğan sonuçları açılarından karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Sonuç olarak; her iki prostaglandin analogu servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirlik açılarından benzer bulundu. Maliyet göz önüne alınarak, daha ucuz olan misoprostolün tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Yu SY, Leppert PC. The collagenous tissues of the cervix during labor and delivery. Ithaca, NY: Perinatology pres. 1991: 68-76.
2. Hamid H. Cervical ripening and labor Induction: Clinical guidelines. Clin Obstet Gynecol. 2000; 43: 524-536.
3. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. Clin Obstet Gynecol. 2000; 43: 433-439.
4. Danforth DN. The distribution and functional activity of the cervical musculature. Am J Obstet Gynecol. 1954; 68(5): 1261-71.
5. Kleissel HP, van der Rest M, Naftolin F, Glorieux FK, de Leon A. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. Am J Obstet Gynecol. 1978; 130: 748-753.
6. Junqueira LCU, Zugaib M, Montes GS, Toledo OMS, Krisztan KM, Shigihara KM. Morphological and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilatation. Am J Obstet Gynecol. 1980; 138: 273-281.
7. Leppert PC, Yu SY, Keller S, Cerreta J, Mandl I. Decreased elastic fibers and desmosine content in incompetent cervix. Am J Obstet Gynecol. 1987; 157: 1134-1139.
8. Rechberger T, Woessner JF Jr. Collagenase, its inhibitors, and decorin in the lower uterine segment in pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168: 1598-1603.
9. Von Maillot K, Stuhlsatz HW, Mohanaradhakrishnan V, Greiling H. Changes in glycosaminoglycans, distribution pattern in the human uterine cervix during pregnancy and labor. Am J Obstet Gynecol. 1979; 135: 503-506.
10. De Lucas A, Santra M, Bald A, Giordano A, Lozzo R. Decorin-induced growth suppression is associated with up-regulation of p21, an inhibitor of cyclin-dependent kinases. J Biol Chem. 1996; 271: 18961-18965.
11. Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. Res Clin Obstet Gynecol. 2003; 17(5): 777-794.
12. Rayburn WF. Preinduction cervical ripening: Basis and methods of current practice. Obstet Gynecol Surv. 2002; 57(10): 683-92.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor ACOG Practice Bulletin no. 10. Washington DC: ACOG, 1999.

14. Calkins LA, Irvine JH, Horsley GW. Variation in the length of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1930; 20: 294–297.
15. Calkins LA, Litzenberg JC, Plass ED. The length of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1931; 22: 604–614.
16. Cocks DP. Significance of initial condition of the cervix uteri to subsequent course of labour. *Br Med J.* 1955; 10; 327–328.
17. Bishop EH. Elective induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1955; 5: 519–527.
18. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964; 24: 266–268.
19. Fields H. Induction of labor: Readiness for induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1966; 95: 426–429.
20. Burnett JE. Preinduction scoring: An objective approach to induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1966; 28: 479–483.
21. Friedman EA, Niswander KR, Bayonet-Rivera NP, et al. Relation of prelabor evaluation to inducibility and the course of labor. *Obstet Gynecol.* 1966; 28: 495–501.
22. Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, et al. Prelabor evaluation of inducibility. *Obstet Gynecol.* 1982; 60: 137–147.
23. O’Leary JA, Ferrell RE. Comparison of ultrasonographic and digital cervical evaluation. *Obstet Gynecol.* 1986; 68(5): 718-719.
24. Lim BH, Mahmood TA, Smith NC. A prospective comparative study of transvaginal ultrasonography and digital examination for cervical assessment in the third trimester of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 1992; 20(9): 599-603.
25. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(6): 990-2.
26. Ahner R, Kub-Csizi P, Heinzl H. The fast reacting fetal fibronectin test: A screening method for better prediction of the time of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(6): 1478-82.
27. Reis FM, Gervasi MT, Floria P. Prediction of successful induction of labor at term: Role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5): 1361-1367.
28. Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3): 627-641.

29. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000.
30. Husslein P, Kofler E, Rasmussen A, Sumulong L, Fuchs AR, Fuchs F. Oxytocin and initiation of human parturition: IV. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F₂alpha during induction of labor by artificial rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147: 503-7.
31. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Eng J Med* 1996; 334: 1617-23.
32. Fraser WD, Turcot L, Krauss L. Amniotomy for shortening spontaneous labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006.
33. Benvold E, Gottlieb C, Svanborg K, Bygdeman M, Eneroth P. Concentration of prostaglandins in seminal fluid of fertile men. *Int J Androl.* 1987; 10: 463-469.
34. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001.
35. Lenke RR, Nemes JR. Use of nipple stimulation to obtain contraction stress test. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 345.
36. Curtis P. Breast stimulation to augment labour; history, mystery and culture. *Birth.* 1999; 26(2): 123-126.
37. Christensson K, Nilsson B, Stock S, Matthiesen A, Uvnas MK. Effect of nipple stimulation on uterine activity and on plasma levels of oxytocin in full term, healthy pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989; 68: 205-10.
38. Keirse MJ, Thiery M, Parewijck W, Mitchell MD. Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor. *Prostaglandins.* 1983; 25: 671-682.
39. Krammer J, O'Brien W, Williams M, Sawai S. A prospective randomized comparison of dilapan vs PGE₂ for preinduction cervical ripening and their effects on labor kinetics. *Am J of Obstet Gynecol.* 1993; 170: 408.
40. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004.
41. Fang X, Wong S, Mitchell BF. Effects of RU486 on estrogen, progesterone, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation. *Endocrinology.* 1997; 138: 2763-2768.

42. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000.
43. Thomas J, Kelly AJ, Kavanagh J. Estrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001.
44. Liggins GC. Premature parturition after infusion of corticosteroids or cortisol into fetal lambs. *J Endoc.* 1968; 42: 323-329.
45. Kossmann JC, Bard H, Gibb W. Characterization of specific steroid binding in human amnion at term. *Biol of Reprod.* 1982; 27: 320 -326.
46. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000.
47. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005
48. Keirse M. Prostaglandin in preinduction cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med.* 1993; 38: 89-94.
49. Uldbjerg N, Ekman G, Malmstron A, et al. Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin E₂ in pregnancy. *Lancet.* 1981; 2: 267–272.
50. Rayburn W, Lightfoot S, Newland J, et al. A model for investigating microscopic changes induced by prostaglandin E₂ in the term cervix. *J Mater Fetal Invest* 1994; 4: 137–40.
51. Romanelli M, Ribiani E, Burnelli L, Luzi G, Affronti G, Di Renzo GC. Pharmacological induction of labour: Benefits and risks. *Minerva Gynecol.* 2007; 59(4): 347-355.
52. Red Book: Pharmacy's Fundamental. Thomson Healthcare/Thomson PDR. 2005.
53. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 561–562.
54. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 275–280.
55. Aronsson A, Brydeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod.* 2004; 19: 81–84.

56. Ramsey PS, Ogburn PL Jr, Harris DY, et al. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1616–1619.
57. Gunalp S, Bildirici I. The effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 283–285.
58. Ngai SW, To WK, Lao T, et al. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 923–926.
59. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and induction of labor: Asystematic rewiev of the literature. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43; 475-488.
60. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1804-1810.
61. Duvigneaud V, Denning Jr, Drabarek S, Chan WY. The synthesis and pharmacological study of 4- Decarboxamido-oxytocin (4- α -aminobutyric acid-oxytocin) and 5-decarboxyamido-oxytocin (5- alanine-oxytocin). *J Biol Chem.* 1964; 239: 472-478.
62. Krejci I, Barth T, Kupkova B. Pharmacology of oxytocin - hexapeptide amide, vasopressin - hexapeptide amide and their deamino analogues. *Eur J Pharmacol.* 1973; 24(2):179-182.
63. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 1995; 803-815.
64. Orhye AAE: Incremental increases in oxytocin infusion regimens for induction of labor at term in primigravides: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 229-233.
65. Karaman AŞ, Uran B, Erler A, Vural AH: Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intraamniotik hipertonic NaCl solüsyonu ile yapılan karşılaştırılmalı bir çalışma. *Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi.* 1992; 6: 148-153.
66. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A systematic review of literature. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43(3): 475-488.
67. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. The Cochrane Library. 2005 Update Software , Oxford – 2.
68. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet.* 2000; 69: 77-78.

69. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: A review. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(2): 316-332.
70. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55(8): 503-510.
71. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plan.* 1993; 24(4): 236-240.
72. Macedo RM, Ávila I, Gonçalves MM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Femina.* 1998; 26: 379-381.
73. Delivery, abortion and puerperium: Humanized assistance to woman. Ministry of Health, Brasília, 2001.
74. Khoury AN, Zhou Q-P, Gorenberg DM, Nies BM, Manley GE, Mechlenburg FE. A comparison of intermittent vaginal administration of two different doses of misoprostol suppositories with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *J Mater Fetal Med.* 2001; 10: 186-192.
75. leRoux PA, Olarogun JO, Penny J, Anthony J. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(2): 201-205.
76. Pandis GK, Papageorghiou AT, Otiqbah CM, Howard RJ, Nikolaidis KH. Randomized study of vaginal misoprostol (PGE1) and dinoprostone gel (PGE2) for induction of labour at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 629-635.
77. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C, et al. Induction of labour with a viable infant: A randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG.* 2001; 108: 1255-1262.
78. Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for induction of labour at term: A more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *BJOG.* 1999; 106: 793-797.
79. Kolderup L, McLean L, Grullon K, Safford K, Kilpatrick SJ. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2, but is it associated with more risk?. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(6): 1543-50.
80. Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: A randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 401-405.

81. Nunes F, Rodrigues R, Meirinho M. Randomised comparison between intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and induction of labour. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(3): 626-629.
82. Ramsey P, Harris D, Ogburn P, Heise R, Magtibay P, Ramin K. Comparative efficacy of prostaglandin analogues dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: S94.
83. Wing DA, Paul RH. Vaginally administered misoprostol (Cytotec) versus the dinoprostone vaginal insert (Cervidil) for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: S113.
84. Surbek DV, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 to induce labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:1018-1023.
85. Frohn WE, Simmons S, Carlan SJ. Prostaglandin E2 gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(2): 206-210.
86. Charoenkul S, Sripramote M. A randomized comparison of one single dose of vaginal 50 mcg misoprostol with 3 mg dinoprostone in pre-induction cervical ripening. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83: 1026-1034.