

T1319

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA PROSTAGLANDİNLERİN ETKİNLİĞİ

T1319 / 1-1

Uzmanlık Tezi

Dr.Ali KIZILATEŞ

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Mine ÜNER

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

ANTALYA, 1995

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitiminde ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Orhan ERMAN'a, tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Mine ÜNER'e, Sayın Doç.Dr.Bilal TRAK'a, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yardımlarını esirgemeyen eşim Filiz'e sonsuz teşekkür ve şükran duygularımı ifade ederim.

Dr.Ali KIZILATEŞ

Antalya, 1995

İçindekiler

	<u>Sayfa No</u>
Giriş ve Amaç	1 - 3
Genel Bilgiler	4 - 26
Materyal Metod	27 - 30
Bulgular	31 - 39
Tartışma	40 - 49
Sonuçlar	50 - 51
Özet	52
Kaynaklar	53 - 63

GİRİŞ ve AMAÇ

Geçmişte serviks , sadece pasif bir yapı olarak kabul edildiğinden ; doğum fizyolojisi ile ilgili araştırmalar , uterus kontraksiyonları ve myometriumu stimüle edici ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştı (106 , 107) . Ancak serviksin , gerçekten dinamik bir organ olduğu , geç gebelik dönemi ve doğum eylemi esnasında biyofizik ve biyokimyasal değişiklikler geçirdiği bugün bilinmektedir (37,162) .

Doğum eylemi esnasında , uterin kontraksiyonlarla , buna karşı koyan servikal rezistansın etkileşimi söz konusudur . Günümüzde doğum indüksiyonu için , uterus kontraksiyonlarını uyarmanın yanısıra , serviksin dilatasyona karşı direncini azaltan , servikal olgunlaşmayı hızlandıran yöntemler de kullanılmaktadır (171,94) .

Eylem indüksiyonu için en çok kullanılan , etkili , güvenli ajanlar , oksitosin ve prostaglandinlerdir (2) . Oksitosin , uterus kontraksiyonlarını başlatmada , güvenli ve etkili kabul edilmesine rağmen ; oksitosin ile indüksiyonun başarısı , büyük ölçüde serviksin olgunlaşma durumuna bağlıdır . Oksitosin indüksiyonunun , servikal olgunlaşma üzerine , herhangi bir etkisi yoktur (172) .

Serviksin olgunlaşmadığı olgularda , indüksiyon öncesi servikal olgunluğu arttırmak için , prostaglandinler kullanılmaktadır . Çeşitli prostaglandin (PG) analogları , travayı başlatmada etkilidir (16,61) . Klinik pratikte 20 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan prostaglandinler (134) ile , doğum indüksiyonu ; hem servikal olgunlaşma , hem de myometrial kontraktileiteyi başlatma avantajına sahiptir.

Çeşitli prostaglandinlerin , dozları ve uygulama yöntemleri ile birlikte , oksitosin yerine kullanımı , çeşitli araştırmacılar tarafından geniş olarak rapor edilmiştir (45,48,62) .

Prostaglandinleri , abortus ve indüksiyonda , ilk defa 1970 yılında Karim kullanmıştır (86,88) . İngiltere 'den Elder , basit ve pratik bir yöntem olan intravajinal uygulama ile , gastrointestinal ve uterin yan etkilerin azaldığını ifade etmektedir (45) . Serviksin açılması ve silinmesi ile doğum ağrılarını başlatmak amacı ile , intraservikal uygulama , ilk defa 1973 'de Lippert tarafından başlatılmıştır (62) . Şimdi tercih edilen ajanlar , dinoproston (PG E₂) vajinal tablet ve jellerdir . Dinoproston çok pahalıdır ve bu sebeple gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde birçok klinisyen tarafından tercih edilmemektedir (48) . Pahalı olmayan , oda ısısında stabil olan , uygulaması kolay ve indüksiyon esnasında direkt denetim gerektirmeyen ilaçlar , doğum indüksiyonunda idealdir (18) . Sentetik bir prostaglandin E₁ analogu olan misoprostol , çok ucuz bir ilaçtır . Misoprostol , peptik ülser hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır . Son çalışmalar , misoprostol ' un oral kullanımının , erken gebeliklerde uterus kontraksiyonlarına neden olduğunu göstermektedir (136,127) . Oral kullanımı gibi intravajinal uygulamanın da , servikal olgunlaşmayı etkilediği ve doğumu indüklediği gösterilmiştir (116) . Sentetik prostaglandin E₁ analogları , ilk trimestir gebeliklerinin sonlandırılmasından sonra ; 2. ve 3. trimestir gebeliklerinin sonlandırılmasında da başarı ile kullanılmaktadır (150,79)

Gebelik sonlanıncaya kadar , feto-maternal mortalite ve morbitite , doğum hekimliğinin en önemli sorunudur . Gebelik sırasında , anne ve fetus hayatını tehdit eden bir takım komplikasyonlar ortaya çıkabilir . Bu nedenle gebeliği , anne ve fetus için en uygun zamanda sonlandırmak büyük bir önem taşımaktadır . Miadda gebeliklerde servikal olgunlaşma , vakaların bir çoğunda , doğum eylemi başlamadan belirli bir süre önce olmaktadır . Bütün gebeliklerin % 5-10 'unda da , spontan servikal olgunlaşmanın gerçekleşmediği ve bunun sonucunda hastanın ağrılı ve uzamış bir travaya mağruz kaldığı bilinmektedir . Gebelerin %10 'unda ise , gebelik komplikasyonları nedeni ile , terme ulaşmadan ve spontan servikal olgunlaşma olmadan , doğum indüksiyonu gerekebilmektedir . Servikal olgunlaşmanın olmadığı , serviksin rijit olduğu , dilatasyonun ilerlemediği ve doğum ağrılarının başlamadığı durumlarda ; operatif yol tercih edileceğinden , sezaryen oranında büyük bir artış olmaktadır (57) .

Bu randomize (karşılaştırmalı) klinik çalışmayı ; 18 - 43. gebelik haftaları arasında olan ve değişik medikal ve obstetrik nedenlerle doğumu istenen hastalarda , intravajinal olarak uygulanan misoprostol tabletlerinin ; intraservikal uygulanan dinoproston jele göre , doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşmada , etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmak için gerçekleştirdik .

GENEL BİLGİLER

Araştırmanın konusu olan doğum indüksiyonunda prostaglandinlerin etkinliğini incelemekten önce doğum fizyolojisi hakkında genel bilgiler gözden geçirilecektir .

DOĞUM FİZYOLOJİSİ

Fizyolojik ve klinik olarak doğum 4 ayrı faza ayrılabilir :

Faz 0 : Uterus düz kas kontraktilesinin ve servikal rijiditenin olduğu, implantasyon öncesinden gestasyon sonuna kadar olan dönemdir .

Faz 1 : Uterusun doğum eylemi için hazırlandığı süredir

Faz 2 : Aktif doğum eylemi ve güçlü kontraksiyonların olduğu dönemdir .

Faz 3 : Uterusun puerperal kontraksiyonu ve involusyonunun gerçekleştiği dönemdir .

Doğumun birinci fazı ; serviksin yumuşaması , ağırlı uterus kontraksiyonlarının sıklığının artması ve uterusun irritabilitesi gibi bulgularla ayırtedilebilir . İkinci faz ; servikal dilatasyon ve fetusun çıkışı ile sonuçlanan regüler, kuvvetli ve ağırlı uterus kontraksiyonları ile doğum eyleminin başladığı süredir .

İkinci faz 3 döneme ayrılır : Birinci dönemde , efasman ve serviksin dilatasyonu gerçekleşmeye başlar . Birinci dönemin sonunda serviks tamamen dilatedir (yaklaşık 10 cm) ve fetusun başının geçişine izin verecek düzeydedir . İkinci dönem ; serviks dilatasyonunun tamamlanması ile başlar ve infantın doğumu ile sonlanır . Üçüncü dönem infantın doğumundan sonra başlar , plasenta ve fetal membranların doğumu ile sonlanır .

Üçüncü faz , uterusun puerperal homeostazisi ve involusyonunu sağlamak için persistan kontraksiyonlarının olduğu dönemdir ki ; bu dönemde uterus doğum öncesi haline geri döner (36) .

Uterotropinler : Uterusu doğum eylemine hazırlayan ajan veya ajanları tarif etmek için kullanılan bir terimdir . Uterotropinler myometrium ve servikse etki ederek , uterus dokusunu doğum eylemine hazırlayacak olan fonksiyonel elementlerin sentezine neden olurlar . Faz 1 fonksiyonel elementler , myometriumun kontraktile etkisini ve servikal yumuşamayı kolaylaştıran ajanlardır .

Teorik olarak bir uterotropin myometriumda üretilabilir veya parakrin ve endokrin mekanizmalarla oluşabilir (36) .

Uterotoninler: Oksitosin , prostoglandinler ve endotelin 1 gibi uterus düz kas kontraktilesini sağlayan ajanlar için kullanılan bir terimdir . Uterotoninler direkt olarak myometrium düz kas hücrelerine etki ederek , myometrial hücre kontraksiyonunu sağlarlar (36) .

Prostaglandin gibi bazı uterotoninler aynı zamanda uterotropin etki de gösterebilirler . Bazı uterotoninler uterusdaki dokularda oluşabilir ve otokrin ya da parakrin tarzda etki edebilirler , bazı uterotoninler de ekstrauterin bölgelerde üretilir ve endokrin tarzda etki edebilirler .

Sitoplazmik serbest Ca^{++} konsantrasyonunun artması düz kas kontraksiyonu için gereklidir . Uterotoninler , myometrial hücre Ca^{++} konsantrasyonunda artışa neden olarak etki ederler .

OKSİTOSİN

Oksitosin , supraoptik ve paraventriküler hücrelerde sentezlenen bir nonapeptiddir . Oksitosin prohormonu , bir taşıyıcı protein ile veziküllerde depo edilmek ve daha sonra salınmak üzere posterior pitüiter bezin nöral lobuna aksonlar boyunca taşınır . Transport esnasında prohormon enzimatik olarak oksitosine çevrilir . Gainer ve arkadaşları 1988'de ve Leake 1990'da oksitosinin sentez ve sekresyonu hakkında bilgilerini yayınlamışlardır (55,100) .

Yapılan in vitro çalışmalarda , oksitosinin plazma membranında Ca^{++} ATP'ase pompasını inhibe ederek extrasellüler Ca^{++} ' un hücre içine girişine neden olduğunu gösteren deliller elde edilmiştir . Ancak bu artış intakt hücrelerde demonstre edilememiştir . Doğumun 0 fazında , oksitosin reseptörlerinin sentezi , progesteron etkisi tarafından inhibe edilmektedir . Faz 1 esnasında myometriumda bu reseptörlerin sayıları artmaktadır (36) .

Uterus , doğumun 0 fazında ; yüksek dozda intravenöz oksitosin infüzyonu yapılsa da , indüksiyona yanıtıdır . Bunun nedeni , bu fazda myometrial hücrelerde oksitosin reseptörlerinin az olmasıdır . Gebeliğin sonuna doğru , doğumun ikinci fazı başlamadan önce , myometriumda oksitosin reseptörlerinin sayısında önemli derecede artış olur (52) . İnsanlar dahil memelilerde yapılan bütün çalışmalarda , oksitosin reseptörlerindeki artışla eş zamanlı olarak , uterus kontraksiyonlarının oksitosine tepkisi de artmaktadır (144,158) . İnsanlarda ve ratlarda uzamış gestasyon , myometriumdaki oksitosin reseptörlerinde artışta gecikme ile ilişkili bulunmuştur (9,50) .

Oksitosin spesifik bir plazma membran reseptörü aracılığı ile etki ederek fosfotidil inositol hidrolizini stimüle ederek inositol fosfat formasyonuna neden olur . İnositil fosfat da intrasellüler depolarda Ca^{++} salınımını sağlar .

Oksitosin reseptörleri , gebe olmayan kadınların endometriyumunda ve gebelikte desiduada bulunmaktadır . Myometriumda olduğu gibi endometrium ve desiduadaki oksitosin reseptör protein sentezi östrojen ve progesteron tarafından düzenlenmektedir (51) .

Oksitosin in vitro olarak desidual dokuda prostaglandin yapımını stimüle ederek etki eder (53) . Amniyon , koryon ve desidual dokularda oksitosin reseptörleri bulunmaktadır (8) . Kültürde insan myometrial düz kas hücreleri , oksitosine yanıt verir , prostaglandin oluşumu , myometrial hücrelerde hafif bir artış ve myozin hafif zincir fosforilasyonu meydana gelir (114) .

Chibbar ve arkadaşları 1991'de oksitosin mRNA'yı termdeki doğum sonrasında , insan amniyon dokusundan elde etmişlerdir . Ancak çalışmalarında oksitosin protein sentezi gösterilememiştir (26) .

Oksitosin teorisi :

Uterotoninlerin , doğumun başlangıcına neden olduğu düşünülmüştür . Bunlar ; prostaglandinler , platelet aktive eden faktör , endotelin 1 ve diğerleridir . Fakat uterotoninlerin klasik örneği oksitosindir . Terme yakın gebeliklerde , doğum eyleminde güvenli indüksiyonda oksitosin uygulamasının başarısı nedeniyle , doğumun spontan başlangıcında oksitosin veya benzer bir ajanın rol oynayabileceği düşünülmektedir (36)

Oksitosin , uterotonin olarak uterus olgunlaşmadan veya oksitosine duyarlı hale gelmeden etkisizdir . Myometriumun oksitosine duyarlı hale gelmesi , doğumun birinci fazında oksitosin reseptörlerinin ortaya çıkmasıyla gerçekleşir . Bu gözlem sonucu ; mantıksal olarak , oksitosin etki etmeden önce doğumun başlaması gerektiği düşünülmektedir . Yani myometrium , oksitosin etkisi başlamadan faz 0 ' dan faz 1 ' e geçmelidir . Böylelikle oksitosin doğumu başlatan ajan olamaz (36) .

Uterotoninler sadece doğumun başlangıcından sonra , myometrium doğum eylemi için hazır hale geldiğinde etkilidir . Oksitosin teorisi , doğumun başlangıcında uterotoninlerin rolü hakkında yorum yapılırken sözü edilen klasik bir teorem olarak kalmıştır .

Oksitosinin doğumun başlangıcındaki rolü :

Oksitosin düşük konsantrasyonlarda bile duyarlı uterusu kontraksiyonlara neden olan güçlü bir uterotonindir . Oksitosinin etki etmesi için myometriumda oksitosin reseptörleri bulunmalıdır .

Oksitosinin doğumda rolü olduğuna dair bulgular şunlardır :

1- Gestasyonun sonuna doğru myometrial dokuda oksitosin reseptörlerinin sayısında önemli derecede artış olmaktadır .

2- Oksitosin desidual doku üzerine prostaglandin salınımını artırarak etki etmektedir .

3- Son yıllarda oksitosinin uterus dokusunda (102) veya plasentada (26,101) sentezlendiği bulunmuştur .

Doğum esnasında fetal oksitosin sekresyonunun arttığına dair deliller bulunmaktadır . Spontan doğum eylemi sonrası umbilikal arterde , venöz plazmaya göre oksitosin seviyesi yüksek bulunmuştur . Oksitosinin plasentayı nasıl geçtiği ve maternal dolaşıma girdiği hakkında delil yoktur .

PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler reproduktif olayların regülasyonunda önemli rollere sahip , asidik lipidlerdir . Bütün prostaglandinler , iki yan halkayla beraber siklopentanon çekirdeğinden meydana gelmiştir . Halkadaki fonksiyonel grup yerlerine göre isim alırlar (A,B,C,D,E,F,G,H,I) . Yan zincirdeki ansaturasyon derecesi rakam olarak belirtilir (PG E₁ , PG E₂ gibi) . G pozisyonundaki sitokimya α ve β ile verilir . Prostaglandinler araşidonik asitten sentez edilirler . Majör eikosanoid substratlar prekürsör yağ asitleridir . Yağ asitleri genellikle esterleşmiş olarak kolesterol esterleri , fosfolipidler , veya trigliseritlere bağlı olarak bulunurlar .

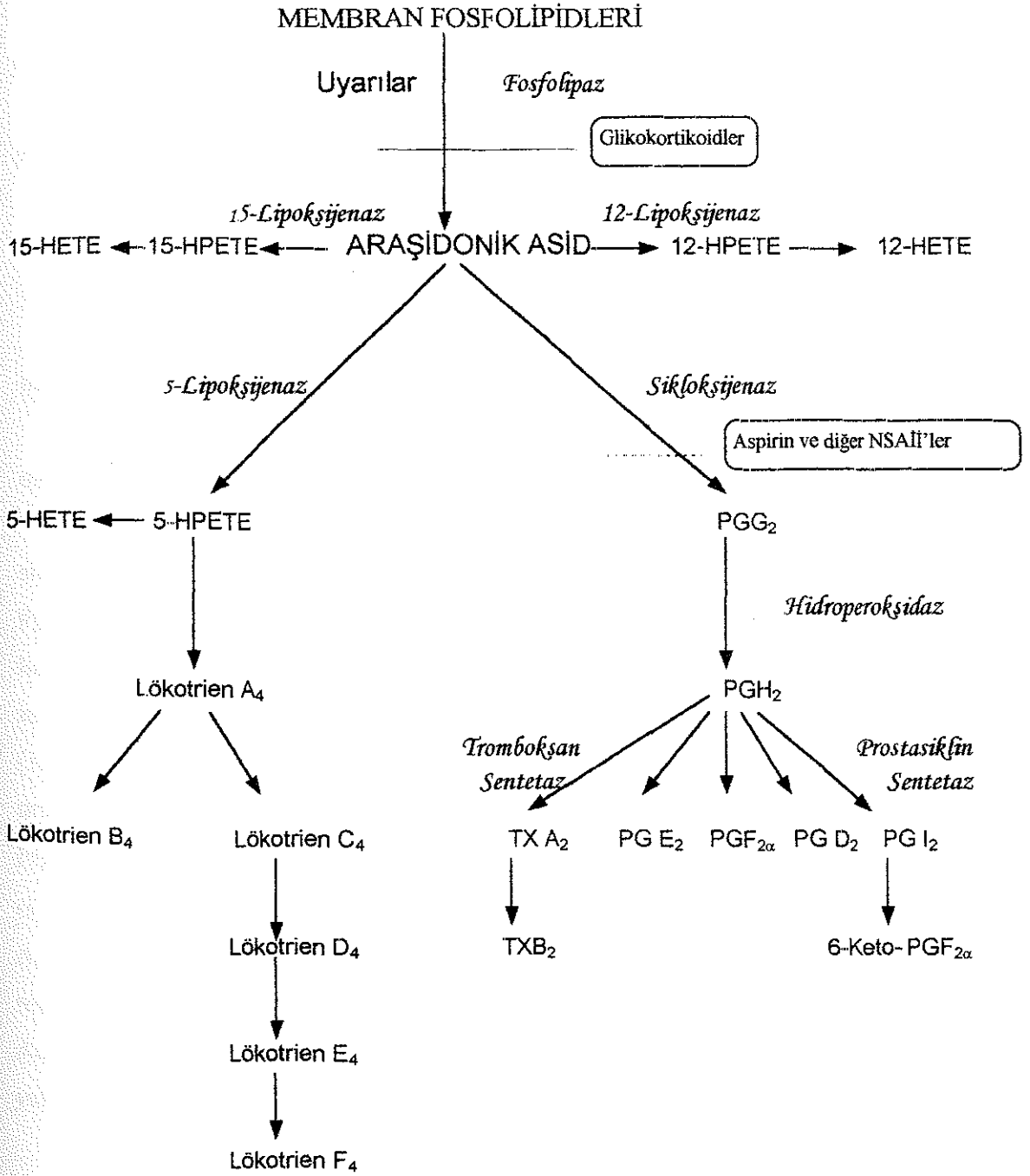
Fosfolipazlar olarak bilinen enzimler , membrana bağlı fosfolipidleri hidroliz ile parçalayarak eikosanoid formasyonu için temel substrat olan araşidonik asit gibi poliansature serbest yağ asitleri oluştururlar (44 , 67) .

Prostaglandin oluşumunda hız sınırlayıcı basamak serbest araşidonik asit salınımıdır . Araşidonik asit serbest kaldıktan sonra sentez iki ayrı yolla ilerler (Lipoxygenase ve cylooxygenase) . Prostaglandin sentezi şematik olarak şekil 1 ' de gösterilmiştir .

PG E₂ ve PG F₂ α , özellikle ovarian folikül , uterus ve beyin olmak üzere hemen hemen bütün dokularda üretilirler . PG E₂ ve PG F₂ α agonist olmalarına rağmen antagonistik etkileri de mevcuttur . Tuba düz kaslarında PG E₂ gevşemeye neden olurken , PG F₂ α kontraksiyona neden olur . Ancak myometriumda her ikisi de kontraksiyona neden olur (4) . Genel olarak ikiside düz kas stimülatörüdür .

Prostaglandin metabolizması primer olarak akciğer , böbrek ve karaciğerde gerçekleşir . Prostaglandinlerin birçoğu akciğerlerde 15 - hidroksiprostaglandin dehidrogenaz enzimi ile metabolize edilirler . PG F₂ α endometriumdan orijin alır ve sentezi büyüyen foliküllerin salgıladığı östrojen ile stimüle olur (68) .

Fetusta duktal yolun kontrolü ve kapanması prostaglandinler aracılığı ile olur . Amniyotik sıvıda , kortizol 34-36 ' ıncı haftadan başlayarak yükselir . Doğum ister vajinal yolla ister sezeryanla olsun , doğumu spontan olarak başlayan infantların , kord kanında kortizol konsantrasyonu yüksektir .



ŞEKİL 1: Prostaglandinlerin sentezindeki temel basamaklar ve çeşitli ajanlarla inhibisyon yerleri. HETE ve HPETE=Eikosatetraenoik asidin hidroksi ve hidroperoksi türevleri

Prostaglandinlerin doğumdaki rolü :

1- Doğumla beraber maternal kan ve amniyotik sıvıda prostaglandin seviyelerinin artması .

2- Doğumda amniyotik sıvıda araşidonik asit seviyesinin artması ve amniyotik kese içine araşidonat enjeksiyonunun doğumu başlatması .

3- Yüksek dozlarda aspirin alan hastalarda , ortalama gestasyon süresinin , postmatürite insidansının önemli derecede artması .

4- İndometazinin gebelikte prematür eylemi durdurması

5- Prostaglandin salınımına neden olan stimulusların (servikal manipulasyon , membran yırtılması) uterus kontraksiyonlarını indüklemesi .

6- Prostaglandinlerin doğumu indüklemesi , prostaglandinlerin doğumda rolü olduğunu gösteren delillerdir (27) .

Doğum eylemi ile birlikte , fetal membranlardaki araşidonik asit yolu siklooksijenaz yönünde ilerler ve PG E₂ üretiminde önemli derecede artış olur . Platelet aktive edici faktör (PAF) fetal membranlarda intrasellüler Ca⁺⁺ konsantrasyonunu regüle ederek prostaglandin yapımını stimüle eder . PAF salınımı inflamasyon sonucu artar ve PAF aynı zamanda fetal akciğerden de derive olabilir (122) . Koryon prorenininden köken alan renin gibi , fetal membranların sekresyon ürünleri , membran prostaglandin üretiminin aktif stimülatörleridir (109) . Desidual PG F₂ α yapımı , bradikinin epidermal büyüme faktörü ve transforming growth factor α tarafından arttırılır ve bu etkiler interlökin 1 β tarafından arttırılır (119 , 153) . Amniyon , koryon ve desidual hücrelerde prostaglandin yapımı , kortikotropin releasing hormon tarafından stimüle edilir ve progesteron tarafından düzenlenir (82) . Amniyon dokusu iyi bir araşidonik asit deposu olup amniyondaki yağ asitlerinin yaklaşık % 20 'si araşidonik asittir (130) .

Amniondan ne kadar PG açığa çıktığı tam olarak belli değildir . Desidua PG E₂ ve PG F₂ α , amnion ve korion ise özellikle PG E₂ sentez eder . PG E₂ ' nin membranlardan desidua ve muhtemelen myometriuma geçtiğine dair saptamalar vardır .

Doğum eylemi ilerledikten sonra amniyon sıvısında , PG E₂ ve PG F₂ α konsantrasyonlarında artış olur . PG E₂ 'deki artış , PG F₂ α ve 13,14 dihidro-15-keto-PG F₂ α (PGFM) 'den daha fazladır (142) .

Koryonda prostaglandin dehidrogenazın spesifik aktivitesi çok yüksektir . İn vitro deneysel modeller kullanarak Mc Coshen ve arkadaşları (1990) , amniyondan desiduaya membranlar arasında transfer olan PG E₂'nin önce prostaglandin dehidrogenaz sonra diğer enzimlerle inaktif formlara metabolize edildiğini bulmuşlardır (118) .

Doğum başladığında oksitosin seviyeleri özellikle ikinci dönemde önemli derecede artar . Oksitosin daha yoğun uterus kontraksiyonlarının oluşumunda önemli olabilir . Servikal dilatasyon oksitosinin desiduada prostaglandin sentezini stimüle etmesine bağlıdır .

Aspirin gibi nonsteroid antiinflatuar (NSAI) ajanlar veya indometazin uygulamasının gestasyonun uzamasına neden olduğu bilinmektedir (59) . Özellikle PG F₂ α uterus kontraktilesini artırır ve gebe uterusda siklik kontraksiyonları indükler . İnsanlarda artmış prostaglandin konsantrasyonları spontan doğum eyleminin başlangıcı ile ilgilidir .

Koyunlarda yapılan kapsamlı çalışmalar sonucunda ; uterusda sentezlenen prostaglandinlerin myometriuma direkt etki ederek doğumu başlattığı ve uterus kontraksiyonlarını arttırdığı saptanmıştır (129) .

Lokal olarak plasental progesteronda azalma , beraberinde östrojende artma , lizozomlardan Ca⁺⁺ salınması ile sonuçlanır . Bu Ca⁺⁺ salınımı fosfolipaz aktivitesini artırarak prostaglandin sentezini stimüle eder . Fetal membranlar , desidua vera ve myometrium prostaglandin oluşumuna katılmaktadır (128) .

Son bir düşünce ; intrauterin dokularda prostaglandin yapımının gebelik esnasında güçlü bir şekilde inhibe edildiği ve bu inhibisyonun terme yakın ortadan kalktığıdır (145) . Prostaglandin sentezindeki inhibisyonun mekanizmasının tespit edilememesine rağmen ; insan plasentas , amniyon ve koryonda çeşitli antifosfolipaz peptitler bulunmuştur (73) .

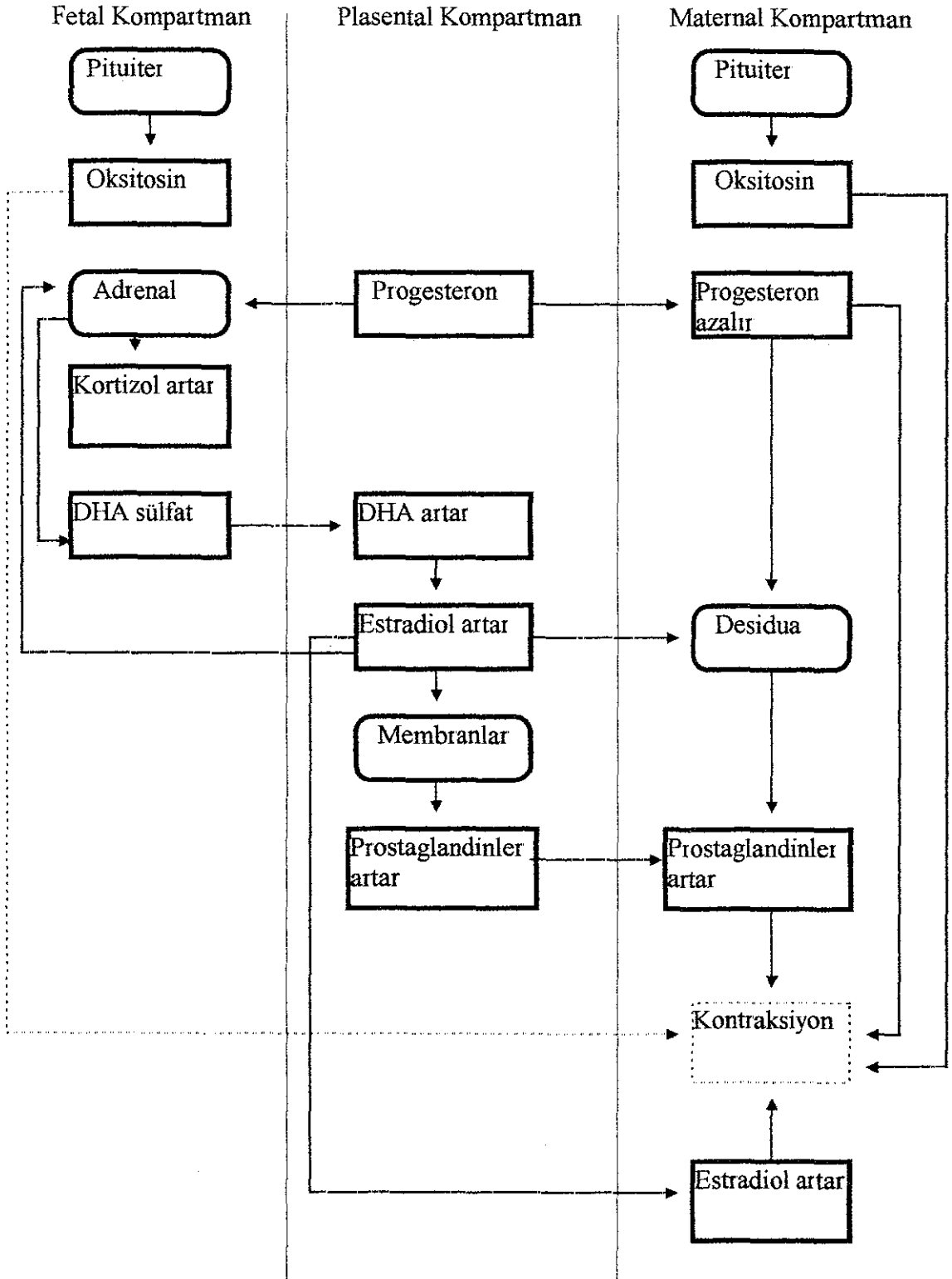
Prostaglandinlerin doğumdaki rolü açığa kavuşturulmuş , prematür eylemde prostaglandin sentez inhibitörlerinin kullanımı önem kazanmaktadır . Ancak bu tedavi duktus arteriosusun intrauterinin kapanmasına ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir . Klinik çalışmalar NSAİ ajanların üç gün gibi kısa sürelerle kullanımının iyi sonuç verdiğini ve bu komplikasyonların meydana gelmediğini göstermektedir (174) . Gebenin indometazin ile tedavisi , fetal idrar miktarını azaltarak amniyon sıvı volümünü azaltır . Bu doza bağlı reversibledir . Bu tedavi polihidramniyoz için kullanılmaktadır ve 2-11 haftalık tedavide yenidoğana etkisi yoktur (22) .

Prostaglandinlerin doğumla ilgili 2 direkt etkisi vardır ;

- 1- Serviksin olgunlaşması ,
- 2- Direkt oksitosik etki .

Servikal değişiklikler östrojen / progesteron oranına ve prostaglandinlerin lokal salınımına cevap olarak ortaya çıkar . Serviksin olgunlaşmasında PG E₂ , PG F₂ α dan daha etkilidir . Intravajinal olarak tablet , suppozituar , jel şeklinde PG E₂ uygulaması servikal olgunlaşmada çok etkindir . USA'da ölü ve anensefalik fetusların doğum indüksiyonunda majör klinik uygulama ; intravajinal PG E₂ kullanımıdır . Prostaglandinler termde doğum indüksiyonunda da kullanılmaktadır (10) . Uterusa ulaşması için yüksek doz gerektiğinden ve yan etkilerinden dolayı intravenöz prostaglandinler doğum indüksiyonunda kullanılmamaktadır . Önceden sezeryan geçirmiş hastalarda bile intravajinal ve oral PG E₂ uygulaması intravenöz oksitosin kadar etkilidir (139 , 150) .

Gestasyonun bütün dönemlerinde gebe kadınlarda prostaglandin uygulaması abortus veya doğum eylemine neden olmaktadır (128) . Doğum eylemi esnasında amniyon sıvısında , maternal plazmada ve maternal idrarda prostaglandin ve metabolitlerinin düzeyi artmaktadır . İn vitro olarak prostaglandinler birçok düz kas hücresinde kontraksiyona neden olmaktadır (91) .



Şekil 2: Uterus kontraksiyonunun regülasyonu.

MYOMETRİUM FİZYOLOJİSİ

Myozin kas kontraksiyonunda temel proteindir ve kalın myoflamanlar içinde bulunur . Ayrıca kontraksiyon esnasında ATP 'nin kimyasal enerjisini hareket ve güce çeviren bir enzim görevi görür . Myozin molekülü 160 nm uzunluğunda , 500 bin dalton molekül ağırlığındadır . Myozin molekülü , baş ve kuyruk olmak üzere 2 fonksiyonel parçaya sahiptir . Globüler başta ;

1- Aktin bağlama bölgesi (myozin ve aktinin kuvvet oluşturmak üzere etkileştiği bölge) .

2- ATP'nin hidrolize edildiği ve kimyasal enerjinin mekanik kuvvete çevrildiği ATPase bölgesi ,

3- Kontraktil regülasyonda anahtar element olan 20 bin dalton ağırlığında fosforize hafif zincir bölgesi

Myozin molekülünün kuyruk kısmı myoflamanların temel omurgasıdır ve oluşmuş enerjiyi transfer eder .

Gebe ve gebe olmayan uteruslardan izole edilen myozinler karşılaştırıldığında , enzimatik özellikleri açısından 2 tip myozin ayırt edilmiştir . Gebelik myometrium fonksiyonunda değişikliklere neden olurken , gebeliğe spesifik ve doğum eyleminde daha faydalı fonksiyona sahip yeni myozin izoenzimleri sentezlenmesine neden olur .

Diğer temel kas proteini olan aktin , 43 bin dalton ağırlığında globüler bir proteindir . Aktin ve myozin flamanları uterus kontraksiyonları esnasında , birbiri üzerinden kayarken ; myozin başı ve aktin molekülleri köprüler oluşturur . Myometrial aktin flamanları gebeliğe bağlı izoformik değişiklikler gösterirler (75) .

Myometrial kontraktilitenin regülasyonu :

Doğumda önemli rol oynayan myometrial kontraksiyonların regülasyonunda rol oynayan pekçok faktör vardır .

1-Kalsiyum :

Kalsiyum , çizgili ve düz kasta kontraktilitenin regülasyonunda önemli role sahiptir . Çizgili kasta ; kalsiyum , regülatuar bir protein olan troponin aracılığıyla aktin ve myozin arasındaki etkileşime etki eder .

Kalsiyum yokluğunda , troponin , bu kontraktıl proteinler arasındaki etkileşimi bloke eder . Kalsiyum varlığında aktin-myozin etkileşimi başlar . Kalsiyumun , hücre membranlarından transport mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır .

Bu mekanizmanın temel niteliği aksiyon potansiyelindeki değişikliklerdir . Hücre membranı , nörotransmitterler , hormonlar ve diğer fizyolojik stimülatörlere cevap olarak ; kalsiyuma geçirgen hale gelir . Kalsiyum akışına paralel olarak hücresel sodyum ve potasyum iyonları ters yönde hareket ederler . Membranlar arası kalsiyum transportunu anlamada ilgi çekici bir gelişme de ; fosfolipid etkilerinin meydana çıkarılmasıdır . Fosfatidik asit , hücre membranının geçirgenliğini artırarak kalsiyumun içeriye doğru hareketini başlatır . Hücre membranında , Polifosfoinositleri hidroliz eden ve inositollerin salınımına neden olan fosfolipaz C aktivasyonu , çeşitli agonistler tarafından stimüle edilir . İnositol 1,4,5 trifosfat ; sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını stimüle eden ikinci mesajcı olarak görülmektedir . Myometrial hücre membranında oksitosinin etkisinin , kalsiyum - magnezyum ATPase 'ın inhibisyonu olduğu düşünülmektedir . Bu enzim kalsiyumun intrasellüler kompartmandan extrasellüler kompartmana transportunda etkilidir . Oksitosin ; gebe ve gebe olmayan kadın uteruslarında , membran preperatlarında Ca- Mg ATPase'ı inhibe etmektedir (76) .

2-Myozin hafif zincir fosforilasyonu :

Bütün deliller , düz kaslarda aktin-myozin etkileşiminin, 20 bin dalton myozin hafif zincirlerin enzimatik fosforilasyonu veya defosforilasyonu ile regüle edildiğini göstermektedir .

Aktin-myozin etkileşimi sadece myozin hafif zinciri fosforile edildiğinde gerçekleşmektedir . Fosforilasyon ; kalsiyum ile aktive olan myozin hafif zincir kinaz etkisiyle gerçekleşir . Düz kasların gevşemesi ; myozin hafif zincir fosfataz enzimi aracılığıyla , myozin molekülünden fosfat grubunun uzaklaştırılması ile oluşur . Aktin defosforile myozini tanımaz ve aktin-myozin etkileşimi gerçekleşmez .

Termdeki insan plasentası düz kaslarındaki çalışmalarda ; myozin hafif zincirlerinde fosforilasyon gerçekleştiği zaman , plasental aktomyozin ATPase aktivitesi kendiliğinden dört kat artar .

Myozin hafif zincir kinaz , bazı hücrel regüler sistemden etkilenir . Birincisi ; myozin hafif zincir kinaz aktivitesi için kalsiyum konsantrasyonu 10^6 molar olmalıdır . İkincisi ; myozin hafif zincir kinaz sadece kalmadulin enzime bağlı iken aktiftir (kalmadulin , uterus kasında bulunan 16 500 dalton proteindir) . Üçüncüsü ; kinazın , siklik adenosine monofosfat (cAMP) ile fosforilasyonu myosin hafif zincir fosforilasyonunun , protein kinaz tarafından inhibisyonuna bağlıdır .

Myozin hafif zincirlerinin ve myozin hafif zincir kinazın fosforilasyon ve defosforilasyonu , ilgi çekici bir regülatuar sistem sunmaktadır . Birincisi ; myozin hafif zincirinin fosforilasyonu meydana geldiğinde , aktin myozin etkileşmesi artar ve kasın kontraksiyonu artar . Myozin hafif zincir kinaz fosforile olduğunda , kinaz aktivitesi azalır , daha az myozin hafif zincir fosforilasyonu gerçekleşir ve kas gevşer .

İkincisi ; myozin hafif zincirlerinin defosforilasyonuna yanıt olarak myometriyum gevşer (175) .

3- Myometrial kontraktilitenin hormonal regülasyonu :

Uterus kontraktilitesinde , myozin hafif zincir kinazın 3 regülatörünün (kalsiyum , kalmadulin ve cAMP bağımlı fosforilasyon) hormonlar ve farmakolojik ajanların etkileri ile sıkı bağlantı içinde olduğuna dair güçlü deliller mevcuttur . Kalsiyumun sarkoplazmik retikulumda depolanması çeşitli hormon ve ilaçlardan etkilenen ATP bağımlı enzimatik bir süreçtir . İnsan myometriyumundan hazırlanan in vitro sarkoplazmik retikulum preparatlarında kalsiyum uptake'nin PG F₂ α , oksitosin ve Asetilkolin gibi düz kası stimüle eden hormonlar tarafından inhibe edildiğini göstermiştir . Kalsiyum uptake 'ini ilerleten cAMP uterus kontraktilitesini deprese eder .

PG F₂ α ve oksitosin sadece intrasellüler kalsiyum seviyelerini arttırmaz , bunun yanısıra myozin hafif zincir fosforilasyon oranını ve bu sebepten uterus kontraktilitesini artırır . Hormonların myometriyal kalsiyum transportunda in vitro etkileri deneysel bulgularla uyumludur . Kontraksiyon esnasında intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve isoproterenol veya β-adrenerjik ajanların uygulanmasından sonra uterus düz kası gevşediğinde azalır . Myozin hafif zincir kinazın cAMP tarafından inhibisyonu , uterus aktin-myozin etkileşiminin direkt hormonal regülasyonu için mükemmel bir model göstermektedir . cAMP veya cAMP'nin hücrel düzeyini artıran herhangi bir ajan , düz kas gevşemesine neden olur .

cAMP etkisi ile uterin sitosolde kalsiyumun intrasellüler seviyesi azaldığında veya cAMP , myosin hafif zincir kinaz fosforilasyonunu düşürdüğü zaman fosforile myozin hafif zincir seviyeleri düşer .

Myometrial kontraksiyonlarda temel noktalar şöyle sıralanabilir :

1- Düz kaslarda aktin-myozin etkileşiminin olabilmesi için ; düz kaslarda 20 bin mw hafif zincirin fosforilasyonu gereklidir .

2- Myozin hafif zincir kinaz , myometriyal kontraktilitenin regülasyonunda anahtar enzimdir .

3- Myozin hafif zincir kinaz aktivasyonu için kalsiyum gerekli olup kalsiyum kinazı kalsiyum-kalmodulin kompleksi halinde bağlar . Bir ikincisi , tam olarak açığa kavuşturulmasa da , regülatuar sistemin , kontraktilite esnasında aktin-myozin çapraz köprü turnover'ında azalmaya neden olmasıdır . Böylece sellüler kalsiyum seviyeleri ve myozin hafif zincir fosforilasyonu azalana kadar düz kaslar gergin kalır

4- Serbest kalsiyum seviyeleri , intrasellüler kalsiyum havuzu , sarkoplazmik retikulumun etkileri ve myometriyal hücre membranı tarafından regüle edilir . Membranda ; kalsiyumun membranlar arası transportunun regülasyonunda önemli olan kalsiyum kanalları ve Ca-Mg ile stimüle olan ATPase sistemi bulunmaktadır .

5- Kalsiyumun sarkoplazmik retikulumda birikmesi , çeşitli farmakolojik ajanlar ve hormonlar tarafından etkilenen ATP bağımlı enzimatik bir olaydır .

cAMP , myometriyumda kalsiyum birikmesine neden olur ; PG F₂ α veya oksitosin olayı inhibe eder ve böylece sitoplazmada serbest kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olur .

6- Myozin hafif zincir kinaz , enzimin cAMP bağımlı fosforilasyonu tarafından inhibe edilir . Enzimin fosforilasyonu kalsiyum-kalmodulin kompleksine affinitesini azaltır .

7- Sellüler cAMP seviyeleri 2 enzimin (adenilat siklaz - cAMP sentezi ve fosfodiesteraz - cAMP yıkımı) aktivitelerine bağlıdır . Bu enzimlerin aktivasyonu ve inhibisyonu myometriyal cAMP seviyelerini tayin eder . Mesela , düz kas gevşemesi adenilat siklazın β- adrenerjik agonistler tarafından aktivasyonu veya fosfodiesterazın teofilin veya papaverin tarafından inhibisyonu ile gerçekleşir .

8- Prostaglandinler myometriyal kontraktiliteyi etkilerler . Prostaglandinler , membranların kalsiyum permeabilitesini değiştirerek etkilerini gösterirler .

9- Çeşitli peptitler ve peptit hormonlar myometriyal fonksiyonu etkiler . Mesela oksitosin , myometriyal hücre membranında Ca-Mg ATPase'ı inhibe ederek intrasellüler kalsiyum seviyelerini regüle eder . İnsülin benzeri bir peptit hormon olan relaxin , sellüler cAMP seviyelerini artırarak myozin hafif zincir kinaz fosforilasyonunu inhibe eder ve müsküler relaksasyona neden olur . Vazoaktif intestinal peptit (VIP) benzeri olan ve myometriyumda gevşemeye neden olan peptitler de mevcuttur .

10- Son olarak ; myometriyumdaki kas hücreleri izole edilmemiştir . Bunlar uterusun simultane doğum eyleminde fonksiyonel bir ünite olarak sıkı ilişki içindedirler . Bu fonksiyonel ve metabolik koordinasyonun önemli parçaları Gap junctionlardır . Gap junction formasyonu ; östrojen ve oksitosin reseptör seviyelerine benzer hücresel olaylarda olduğu gibi östrojen ve progesteronun regülasyonu altındadır .

β - adrenerjik agonistler , sellüler cAMP düzeyinde artışa neden olarak adenilat siklazı aktive ederler . cAMP konsantrasyonundaki artış ; kinazın fosforilasyonu ve sellüler kalsiyum seviyelerindeki azalma nedeniyle , kalsiyum-kalmodulin kompleksi bağlanmasını azaltarak myozin hafif zincir kinaz aktivitesinde düşmeye neden olur . Sonraki etki , sarkoplazmik retiküluma bağlanan kalsiyumun artması ve cAMP'nin hücresel ve mitokondrial membranlarda iyon transportu üzerine etkileri tarafından oluşturulur (sitoplazmada Na-K pompasını ve Na-Ca konsantrasyonlarını düzenler) (31) .

Sonuç olarak uterus kontraksiyonlarının başlamasında östrojen / progesteron oranının yükselmesi en önemli faktördür . Fakat bu değişim hücre düzeyinde olup , serumda ölçülebilir değişikliğe neden olmaz .

DOĞUM İNDÜKSİYONU

Doğumun tıbbi ya da cerrahi indüksiyonu , ancak özel endikasyonlar varsa uygulanmalıdır . Elektif indüksiyon ya da minör ve tartışmalı sebeplerle uygulanan indüksiyon , çoğunlukla maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi artırır . İndüksiyon kararı , hastanın 24 saat içinde doğurması için endikasyonların varlığını ve fetusun doğması için gerekli tüm yollarla , gebeliğin sonlandırılması gerekliliğini belirtir .

Doğum indüksiyonu , elektif olmalıdır ve gebeliğin medikal , obstetrik veya fetal komplikasyonları nedeniyle yapılmalıdır .

1980'lerden önce , doğumu sonlandırma ; kanıtlanmış fetal hastalıktan ziyade hastalık şüphesi ile yapılmaktaydı . Fetal anatomiyi araştırmak için ; koryon villus örneklemesinin yaygın kullanımı , DNA teknolojisinin gelişmesi ve daha ileri USG değerlendirme tekniklerinin geliştirilmesi ile bugün fetal hastalıkların erken saptanması mümkün olmakta ve erken evrede gebelikleri sonlandırma fırsatı ele geçmektedir (110) .

İlk trimesterde gebeliğin sonlandırılması :

Vakum aspirasyonu : Serviks istenilen derecede dilate edildiğinde , lokal veya genel anestezi altında uygulanabilir .

Plastik küretler veya kanüllerle aspirasyon sıklıkla uygulanmaktadır , aletin çapı genellikle uterusun şekli ve gestasyon haftasına göre ayarlanır .

Medikal indüksiyon : PG F₂ α lüteolitikdir ve bazı düşük seviyeli primatlarda abortusu indüklemesi , insanlarda da erken gebelikte benzer etki göstereceğini düşündürmüştür . Fakat insanlarda yapılan araştırmalarda , prostaglandinlerin insanda lüteolitik olmadığı gösterilmiştir . Dokuz haftaya kadar olan gebeliklerde vakaların % 90'ından fazlasında abortus sağlanabilmektedir , fakat bunların 1/3'ünde gastrointestinal yan etkiler ve ciddi uterus krampları gözlenmiştir (85 , 111 , 19) .

Antiprogestojen epostone (3 β - hidroksi steroid dehidrojenaz inhibitörü) ve bir prostaglandin reseptör blokörü olan mifepristone (RU 486) % 60-85 başarıyla abortusu indükler (70 , 11) .

Norman ve arkadaşları misoprostol erken gebelikte uterus aktivitesini artırdığını ve mifepriston ile kombine kullanıldığında abortus indüksiyonunda daha etkili bir metod olabileceğini göstermiştir (127) .

İkinci trimesterde gebeliğin sonlandırılması :

Amerika ve İngiltere'de , abortusu serbest bırakıldığı ilk yıllarda yapılan istatistiksel çalışmalar , morbiditenin sonlandırma zamanı ile yakın ilişkisi olduğunu göstermiştir (69) .

Dilatasyon ve uterusun boşaltılması : Amerika'da yaygın tercih edilen bu metot , ilk trimesterde tarif edilen aspirasyon ile aynı temel prensiplere sahiptir

Prostaglandinler ile abortus indüksiyonu : Bu yaklaşım İngiltere'de dilatasyon ve tahliye göre daha fazla tercih edilmektedir . İkinci trimester gebeliğin prostoglandinlerle sonlandırılmasında için 4 temel uygulama geliştirilmiştir ;

1- Extra-amniyotik uygulama : Bu yol 2 . trimester esnasında herhangi bir gestasyon haftasında uygulanabilir , fakat 18 . haftaya kadar tatbiki daha uygundur (112) .

2- İntra-amniyotik protokoller : Genel prensip olarak intra-amniyotik yol , 15 . gestasyon haftasından önce uygulanır (13 , 34 , 113) .

3- Vajinal uygulama : Komplet abortus oranları extra-amniyotik yol ile aynıdır . Bu yaklaşım , 18 . gestasyon haftasına kadar extra-amniyotik veya intramusküler uygulamaya bir alternatiftir .

4- İntramusküler uygulama : Mid-trimester abortusta , prostaglandin analoglarının tekrarlayan intramusküler enjeksiyonları , en az invaziv yaklaşım olup 18 . haftaya kadar uygulanır ve gastrointestinal yan etkiler daha fazla görülür . sonuç diğer uygulamalarla aynıdır .

Diğer medikal metotlar : Amniyosentez esnasında , 100-200 ml amniyon sıvısı ile % 20'lik tuz , % 50'lik dextroz / glukoz ve % 20'lik ürenin hipertonic solusyonları geliştirilmiştir . Prostaglandinler ile karşılaştırıldığında etkisiz kalmaktadırlar (159 , 28 , 20) .

Üçüncü Trimesterde gebeliğin sonlandırılması:

Son yıllarda elektif doğum indüksiyonunun güvenli ve kolay olduğuna dair çeşitli raporlar sunulmuştur (29 , 167) .

Doğum indüksiyonunda oksitosin kullanımı ile neonatal hiperbilirubinemi oranında artış olduğuna dair raporlar mevcuttur . Bu raporlardan birisi ; Chalmers ve arkadaşları tarafından 1975 ' te yayınlanmıştır (24) Hiperbilirubineminin spesifik nedeni kanıtlanmamıştır . Sims ve Neligan ile Lange ve arkadaşları , hiperbilirubineminin doğum indüksiyonu sonucu doğan infantların maturitesindeki azalmaya bağlı olduğuna dair deliller sunmuşlardır (156 , 97) .

Friedman ve Sachtleben , hiperbilirubineminin doğum indüksiyonu uygulanan hastalarda yüksek oranda forseps kullanımı sonucu oluşan fetal travma ile ilgili olduğunu savunmuşlardır . Diğer araştırmacılar , oksitosin indüksiyonu sonucu daha şiddetli uterin kontraksiyonlar oluşunca , eritrositlerde travma olduğuna inanmaktadır (41) . Buchan , oksitosinin eritrosit deformitesine direkt etkisini göstermiştir (15) .

Johnson ve ark . oksitosin ile stimüle edilen doğum eylemindeki uterin kontraksiyonların , spontan doğum eylemindeki 26 kontrol hastası ile karşılaştırıldığında daha yüksek ampütütte ve frekansta olduğunu bulmuşlardır (80) . Anderson ve Schodey ise 20 hasta'lık oksitosin indüksiyon grubu ile 20 hasta 'lık spontan eylem grubunu karşılaştırdıklarında , uterin aktivitede fark bulamamışlardır (3) .

Liston ve Compbell , doğum indüksiyonunda oksitosin kullanıldığında , amniyotomiye göre daha sık fetal distres ortaya çıktığını demonstra etmişlerdir (108) . Thorp ve ark . , 704 oksitosin almayan hastayı 556 oksitosin uygulanan hasta ile karşılaştırdıklarında , umbilikal arter pH 'sında fark bulamamışlardır (164)

Spontan doğum eylemi yokluğunda , elektif indüksiyon uygulanacağına ; fetusun ekstrauterin yaşama olasılığı dikkate alınmalıdır .

Özellikle nullipar hastalarda elektif doğum indüksiyonu , spontan doğumdan çok sezaryen doğumunda artış ile ilişkilidir (179) . Elektif doğum indüksiyonu uygulanacak hastalar ; fonksiyonel fetal immatürüte komplikasyonları ve müdahaleli doğum insidansındaki artış konusunda bilgilendirilmelidir .

Doğum indüksiyonu için uygun hasta seçiminde , kriterler 1964 'de Bishop tarafından tarif edilmiştir (12) . Bu skrolama sisteminin nullipar hastalardaki indüksiyonda veya preterm hastalarda kullanılmaması gerektiğine dikkat etmek gereklidir . Elektif doğum indüksiyonunun aşık tehlikelerinden birisi , prematür bir infantın beklenmeyen doğumudur .

Keettel 1968 'de yaptığı çalışmada , uygun servikal statüye sahip termdeki hastalarda , doğum indüksiyonunda amniyotominin elektif kullanımını demonstre etmiştir . Hastaların sadece % 3.4 'ü sonradan oksitosin infüzyonuna gereksinim göstermiştir (90) Amniyotominin doğum indüksiyonundaki mekanizması tam olarak açıklanmasa da ; Mitchell ve arkadaşları membranların artifisyonel rüptürünün , plazma prostaglandinlerinde önemli bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir (120) .

Doğum indüksiyonu endikasyonları ; gebeliğin uzamasının , anne veya fetus için zararlı olduğu ve amniyotomi yada uterin kontraksiyonların artırılmasına kontrendikasyon bulunmayan durumları kapsamaktadır .

Doğum indüksiyon endikasyonları :

Gebelikte artan ciddi hipertansiyon

Fetal ölüm

Diabetes Mellitus , sürmatürasyon , hipertansiyon nedeniyle herhangi bir fetal testte önemli fetal tehlikeler gözlenmesi

İntrauterin büyüme geriliği

İzoimmünizasyon

Koryoamniyonit

EMR

Doğum indüksiyonunun kontrendikasyonları ; spontan eylem ve doğumun anne ve fetus için , abdominal doğuma göre tehlikeli olduğu fetal distress , omuz gelişi, kontrol edilemeyen hemoraji , plasenta previa ve önceden yapılan uterus kesisi gibi durumları kapsar .

Doğum indüksiyonunun relatif kontrendikasyonları ; grand multiparite , multiple gebelik , sefalopelvik uygunsuzluk , makat geliş , doğum eylemi esnasında fetal kalp hızının monitörize edilemeyeceği durumlar , önceden geçirilmiş alt segment operasyonudur .

Eğer servikal statü uygun ve vertex iyi angaje olmuşsa , (pelvik skor 9 veya daha fazla) , doğum indüksiyonu için tercih edilen metot , amniyotomi ve gerekirse sonrasında oksitosin infüzyonudur . Eğer servikal statü uygun değilse ve maternal veya fetal komplikasyonlar nedeniyle indüklenenecekse , serviksi geliştirmek için çeşitli metotlar mevcuttur .

Servikal olgunlaşmanın anatomi , histoloji ve fizyolojisi 1991 'de Huszar ve Walsh tarafından açıklanmıştır (77) . Servikal olgunlaşmanın göstergeleri olan ; yumuşama , kısalma ve sonuçta serviksin dilatasyonunun uterus kontraksiyonlarından bağımsız olarak meydana geldiği ortaya konmuştur . Glikozamin glikan proteini ve glikoprotein kompleksleri serviks içindeki kollejen fibrillerinin düzenleme ve dansitesini kontrol etmektedir ve terme yaklaştıkça servikste glikozamin glikan tipi ve içeriğinin değiştiği gösterilmiştir .

Serviksin olgunlaşmasının indüksiyonu için birçok mekanik ve farmakolojik metot çalışılmıştır .

Oksitosin : Servikal olgunlaşmaya etkisi açısından oksitosinin incelendiği 5 denemede , sadece 90 hasta içermesine rağmen , oksitosinin servikal olgunlaşmada etkisiz olduğu gösterilmiştir (92) .

Hidrofilik servikal uygulamalar : Doğum indüksiyonunda ; servikal olgunlaşmada etkili olduğu gösterilmiş çeşitli hidrofilik servikal uygulamalar gösterilmiştir . Bunlar ; Laminaria digitata , Dilapon , polyakrilonitril kopolimeri , ve Lamicel , 450 mg Magnezyum sülfat ile doyurulmuş polivinil alkol polimer süngeridir .

Laminaria yerleştirilmesinin serviksin olgunlaşmasında etkili olduğu gösterilmiştir (35 , 146) . Fakat 1982 'de yapılan retrospektif bir çalışma, Laminaria 'nın indüksiyon öncesi uygulamasının maternal ve neonatal enfeksiyonu arttırdığını açıklamasına rağmen , diğer raporlar enfeksiyon veya EMR'de artıştan bahsetmemektedir (89) . Johnson ve arkadaşları bir seri hastada yaptıkları araştırmada 1985 ' te tek 5 mm Lamicel ile servikal olgunlaşmanın 4 mg PG E₂ jel kadar etkili olduğunu rapor etmişlerdir (81) . Ayrıca Lamicel , PG jelden daha az uterin aktivite ve fetal distrese neden olmaktadır

Foley kateteri : Serviksin antiseptik hazırlığını takiben , 18-26 numara foley kateteri 30 ml. balonla beraber doğum indüksiyonuna başlamadan 12-24 saat önce servikse yerleştirilir (47 , 103) . Foley kateterinin servikal efasman ve dilatasyonunun geliştirilmesindeki spesifik etkisi bilinmemektedir ancak serviks veya alt uterin segmentte doku prostaglandinlerinin lokal salınımını artırma yolu ile bu etkiye neden olabilir .

Troman ve arkadaşları 1981'de , foley kateterinin farmakolojik ajanlardan daha az etkili olduğuna karar vermişlerken , Schreyer ve arkadaşları 1989 'da foley kateterinin , servikal olgunlaşmada prostaglandin E₂ vajinal tabletleri kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir (165 , 152) .

Lokal farmakolojik uygulamalar : Selüloz jel içindeki prostaglandin E₂ 'nin bir kateter vasıtası ile ekstraovuler bölgeye veya tablet veya vajene uygulanması çalışmalarla değerlendirilmiş ve serviksin olgunlaşmasında etkili bulunmuştur (155) . Prostaglandinlerin majör yan etkileri , bulantı , yüksek ateş ve uterin kontraksiyonlardır , ancak servikal olgunlaşma için düşük dozlar kullanıldığından pek sık gözlenmez .

Doğum indüksiyonunda intraservikal PG E₂ uygulanan multigravid bir hastada uterus ruptürü rapor edilmiştir (117) . Servikal olgunlaşma için lokal PG E₂ kullanılan hastalarda intrauterin ölümler gözlenmiştir ; böyle ölümlerin artmış uterus tonusu ve azalmış uteroplasental perfüzyon ile ilgili olduğu tahmin edilmektedir (149) . İkiyüz yirmialtı vakayı kapsayan kontrollü bir denemede randomize olarak PG E₂ intraservikal jel (0.5 mg.) veya vajinal pesser (2.5 mg.) şeklinde uygulanmış ve etkinlik ya da güvenilirlikte fark bulunmamıştır (134) .

PG E₂ nin servikal olgunlaşmadaki rolü , temel maddedeki artış ve sıkıca bağlanmış kollejen demetlerinde bölünme ile sonuçlanan , servikal kollejene direkt kimyasal etki ile meydana gelmektedir (168) . Serviks yolu ile 0.25 mg. gibi düşük doz PG E₂ uygulanmasının uterin kontraksiyonlara neden olduğu saptanmıştır (98) .

Bir çalışmada 150 mg. estradiol valerate içeren jeller , extraamniyotik bölgeye veya vajenin posterior forniksine doğum indüksiyonundan önceki gece uygulanmıştır (60) . Servikal olgunlaşmadaki gelişme PG E₂ ile olan gelişmeye eşit olarak gözlenmiştir (165) .

Polipeptit bir hormon olan , saflaştırılmış domuz relaxini , jel halinde vajene uygulanmış ve serviksi olgunlaştırdığı gösterilmiştir (115) . Diğer bir çalışmada da , doğum indüksiyonundan önce servikal olgunluğu sağlamak amacıyla vajinal rekombinant human relaxini kullanılmıştır . Kullanılan 1.5 mg'lık dozun önemli maternal veya fetal - neonatal komplikasyona yol açmadığını saptamışlardır . Ancak doğum indüksiyonu başarısı yönünden plasebo grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak fark bulamamışlardır (7) .

TRAVAY İNDÜKSİYONUNDA BISHOP SKOR DEĞERLENDİRMESİ

Uterus kontraksiyonlarının dışardan uyarı ile başlatılması travay induksiyonu adını alır. Bilindiği gibi pek çok obstetrik kondüsyonda travay induksiyonu gerekmektedir. Ancak her induksiyon denemesi başarılı olamamaktadır. Bu nedenle hastanın travay öncesi değerlendirilmesi yapılarak induksiyonun başarısı hakkında fikir sahibi olunabilir.

Klinik uygulamada, doğumun induksiyonu yaygınlaştıkça serviksin kondüsyonunu belirlemek için yapılan çalışmalar artmış, 1964 yılında Bishop (12) ve 1966 yılında Burnett (21) 5 farklı skorlama kriteri kullanarak, serviksin kondüsyonunu kantitatif olarak tanımlamışlardır. Buna göre serviksin dilatasyonu, efasmanı, kıvamı, pozisyonu, ve prezante olan kısmın yeri 0 - 3 arasında puanlanmıştır.

İndüksiyon uygulaması için kontrendikasyon bulunmayan vakalarda, fetus ağırlığının 2500 gr üstünde olması, prezante olan kısmın pelvise angaje olması ve gestasyon yaşının terme yakın olması başarı şansını artıran faktörlerdir (125, 107)

Bishop, 1964 yılında serviksin 4 ayrı özelliği ve prezante olan kısmın durumunu skorlayarak uygulama öncesi yardımcı bir yöntem geliştirmiştir. Buna göre 9'un üstünde puan alanlarda başarısızlık oranı sıfıra yakındır. Burada en önemli faktör serviksin dilatasyon derecesi olarak bulunmuştur.

1982'de yapılan bir çalışmada (96), serviksin dilatasyon puanı 2 kat alınarak yeni bir skorlama sistemi önerilmiştir. Bu sisteme göre 5-7 arasında puan alanlarda başarı oranı % 75 ve üzerinde bulunmuş, 4 ve altında puan alanlarda ise başarı oranının anlamlı oranda düştüğü bildirilmiştir.

TABLO I: Bishop Skorlama Sistemi :

Skor faktörü	Skor	0	1	2	3
Dilatasyon(cm)		Kapalı	1-2	3-4	5 ve ↑
Efasman %		0-30	40-50	60-70	80 ve ↑
Servikal pozisyon		Arka	Orta	Ön	
Servikal kıvam		Sert	Orta	Yumuşak	
(x)Prezante olan kısmın yeri		-3	-2	-1 , 0	+1 , +2

(x) : Spinalar arası hat 0 olarak alınmış, üstü (-) , altı (+) olarak belirtilmiştir .

Modifiye Bishop skorlama sistemi , Bishop skorlama sistemiyle karşılaştırıldığında , serviksin dilatasyon puanının 2 kat alındığı , servikal kıvam ve serviksin pozisyonunun skorlamaya katılmadığı görülmektedir .

TABLO II : Modifiye Bishop Skorlama Sistemi

Dilatasyon (cm)	0 cm	1-2cm	3-4cm	4cm
Presente olan kısmın yeri	-3/0	-2/1	-1,0/2	1,2/3
Efasman (cm)	3cm/0	2cm/1	1cm/2	0cm/3

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya , Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 'na , Kasım 1994 - Mayıs 1995 tarihleri arasında başvuran ve 18 - 43 . gebelik haftaları arasında doğum indüksiyonu için medikal veya obstetrik endikasyonu olan 65 olgu dahil edildi .

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ; aktif travay veya fetal distres'in yokluğu , sezaryen dahil daha önce herhangi bir uterin cerrahinin bulunmaması koşulu aranırken , antepartum kanama , sefalopelvik uygunsuzluk , erken membran rüptürü , doğum indüksiyonun kontrendike olduğu maternal hastalıklar , plasenta previa , prostaglandinlere hipersensivite , astım , glokom hikayesi olan , ikiz gebelik ve anormal prezentasyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldılar .

Her hastaya gerekli bilgi verilerek hastanın onayı alındı . Fizik ve obstetrik muayene başvuru esnasında tamamlandı . Hastalara obstetrik utrasonografi ve Bishop skorunu değerlendirmek için servikal muayene yapıldı .

Seçilen hastalar , randomize olarak iki indüksiyon grubuna ayrıldı . Prostaglandin E₂ grubundaki hastalara , intraservikal uygulama için hazırlanmış ve 0.5 mg doğal PG E₂ (dinoproston) içeren jel preparat (Cerviprost® , Organon) uygulandı . İki bölmeli enjektörün bir bölmesinde kuru faz olarak dinoproston (PG E₂) ve polidekstrin , diğer bölmesinde sıvı faz olarak serum fizyolojik bulunmaktadır (Resim : 1) .

Uygulamadan önce hazır enjektör içindeki kuru ve sıvı fazlar karıştırılarak jel hazırlandı . Litotomi pozisyonunda olan hastada , steril koşullarda serviks vizüalize edildi ve temizlendi , enjektörün kanülü ostium interna'ya kadar itildi ve kanül çekilirken jel servikal kanala enjekte edildi . Jelin ostium interna yukarısına veya

vajene kaçmamasına dikkat edildi .Uygulamadan sonra hastalar 20 dakika jinekolojik masada yatırıldıktan sonra travay odasına alındılar .

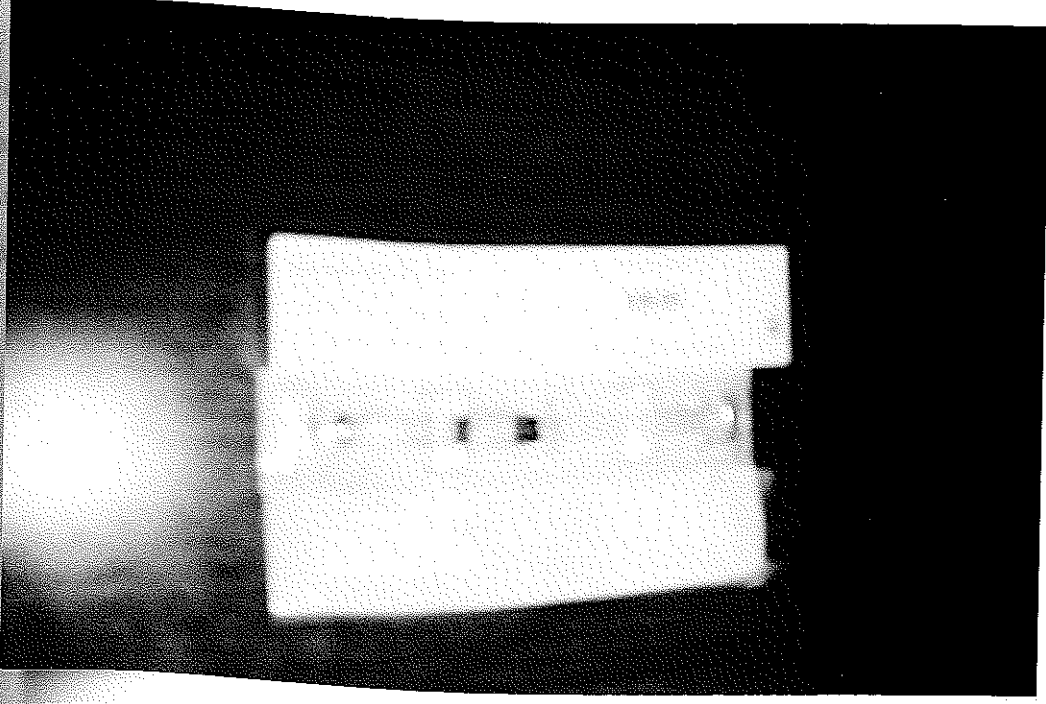
Prostaglandin E₁ grubundaki hastalara , posterior fornikse 100 µg misoprostol (Cytotec® , Searle-Ali Raif) , (200 µg tabletlerin yarısı) yerleştirildi (Resim : 2) . Misoprostol ve dinoproston uygulamasından önce ; hastaların kan basınçları , vücut ısıları ve çocuk kalp sesleri kaydedildi . Uygulamadan sonra hastalar sıkı takibe alındı.

Travaydaki her hastaya fetal kalp hızını belirlemek için sürekli monitörizasyon yapıldı . Tekrarlayan geç deselerasyonlar mevcudiyetinde veya şiddetli değişken deselerasyonlar mevcudiyetinde fetusun distreste olduğu düşünüldü . Hipertonus , en az iki dakika süren tek kontraksiyon olarak belirlendi . Taşisistol , iki ardışık on dakikalık periyotlarda , on dakikada en az altı kontraksiyon olarak belirlendi . Hiperstimülasyon sendromu , fetal taşikardi ,geç deselerasyon ile birlikte olan taşisistol veya hipertonus varlığı olarak belirlendi . Hiperstimülasyon gelişen gebeler, annenin sola yatırılması , nazal kateterle oksijen verilmesi ve 0.3 µg /dk intravenöz ritodrin verilmesi ile tedavi edildi .

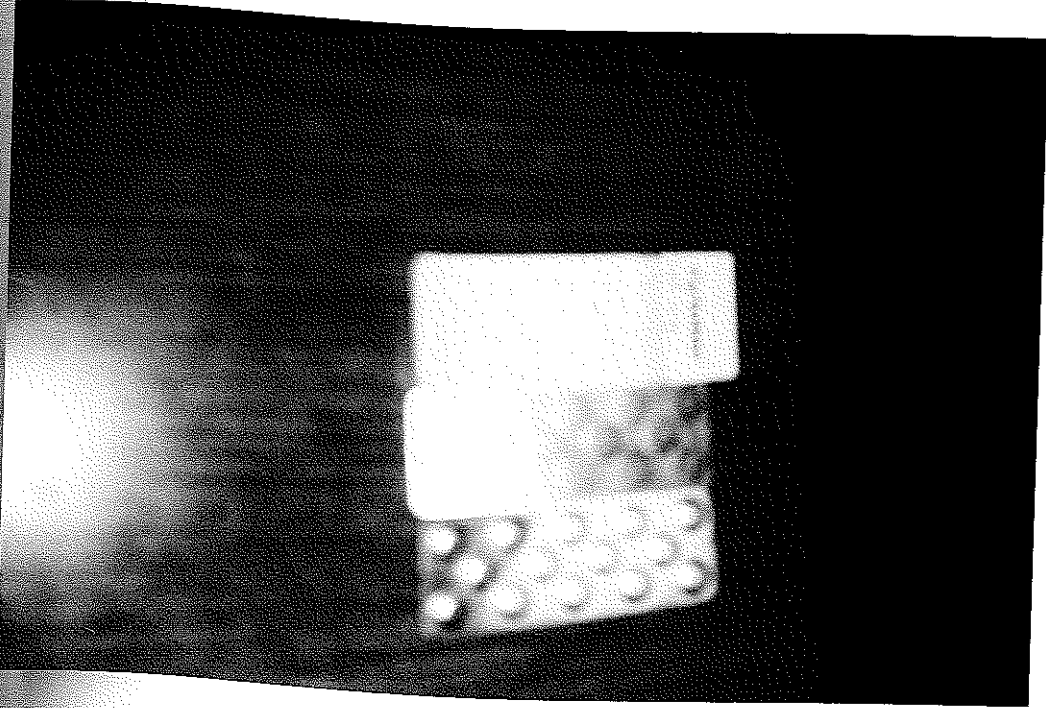
Her iki grupta , 12 saat sonunda aktif travayı başlanmamış olan hastalar tekrar değerlendirilerek , Bishop skorlaması yapıldıktan sonra , aynı dozda uygulama tekrarlandı . Hastalara aynı zamanlı olarak oksitosin infüzyonu başlandı . Oksitosin uygulmada , % 2'lik synpitan + % 5'lik dekstrozu solüsyonu kullanıldı . İndüksiyona , Turnbull ve Anderson 'un tarif ettiği şekilde 2 mIU/dk ile başlandı ve gerektiğinde her yarım saatte 2 mIU/dk arttırılarak 24 mIU/dk' ya çıkarıldı (166) .

Yirmi dört saat sonunda aktif travayın başlanmaması durumunda , indüksiyon başarısız olarak kabul edildi . Başarısız olan intrauterin fetal ölüm olgularına ekstraamniotik % 0.1 'lik rivanol tatbik edildi . Başarısız olan vital fetuslu gebelere ise sezaryen uygulandı .

Yenidoğanlar , Apgar skor sistemi ile değerlendirildiler . Apgar skoru , oksijenasyon , ventilasyon ve asfiksiniin uniform bir yöntemle değerlendirilmesi esasına dayanarak oluşturulmuştur . Bu uniform metot yenidoğanın resusitasyonu ile ilgili tüm kişilerle iletişim kurabilmeyi ve kolay bilgi aktarımını sağlamaktadır .



Resim : 1 : Dinoproston jel (Cerviprost®, Organon)



Resim : 2 : Misoprostol tablet (Cytotec®, Searle-Ali Raif)

Sekiz-on arası bir skor etkin resusitasyona gerek olmadığını gösterir , iyi oksijenasyon ve ventilasyona işaret eder . 5-7 arası bir skor , stimülasyon ve oksijen desteğine gerek olduğunu , 5'ten düşük bir Apgar skoru , asiste ventilasyon gerekliliğini ve olası kardiyak desteği gereksinimi gösterir . Buna göre , yenidoğanlar 1 ve 5. dakikada muayene edildiler . Muayenede ; kalp hızı , solunum , kas tonusu , renk ve reflekslere bakılarak , 0 - 2 arasında puanlama yapıldı (Tablo III) .

TABLO III : Apgar Skorlama Sistemi

İşaret	0	Puan	
		1	2
Kalp Hızı	Yok	100 ↓	100↑
Respiratuar Çaba	Yok	Düşük , İrregüler	İyi , Ağlıyor
Kas Tonusu	Flaks	Ekstremiteler biraz fleksiyonda	Aktif , Hareketli
Refleks İrritabilitesi	Cevap yok	Yüz ekşitme	Şiddetli Ağlama
Renk	Mavi , Soluk	Vücut pembe, Ekstremiteler mavi	Tamamen Pembe

Toplanan veriler ; indüksiyon endikasyonları , maternal yaş , çalışmanın başlangıcındaki gebelik haftası , gravida ve parite dağılımı , ilacın uygulanmasından önceki Bishop skoru , uygulama - doğum intervalı , spontan eylemin oluşması , doğum seyri ve tipi , maternal komplikasyonlar , doğum ağırlıkları , 2 . doz gereksinimi , 12 . ve 24 . saat sonundaki doğum oranları ve Apgar skorlarını içermektedir . Veriler χ^2 testi ile değerlendirildi .

BULGULAR

Çalışmaya toplam 65 hasta katıldı . Randomize seçilen 65 hastadan 32 hastaya dinoproston , 33 hastaya misoprostol uygulandı . Çalışmaya 18 - 43 . gebelik haftası arasındaki gebeler dahil edildi .

Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımı ; misoprostol grubunda 27.4 (20-38) ve dinoproston grubunda 26.4 (19-39) olup birbirine benzerdi .

Tablo IV : Çalışma grubunun yaş dağılımı

	Misoprostol n=33	Dinoproston n=32	P
Yaş	27.8 ±4.3	26.4±5.0	p>0.05

Çalışma gruplarının gravida 1.8 (1-5) ve 2.0 (1-6) , pariteleri 1.5 (1-3) ve 1.5 (1-4) olup birbirine benzerdi .

Tablo V: Çalışma gruplarının gravita ve parite dağılımı

Misoprostol n=33	Dinoproston n=32	P
1.8±0.9	2.0±1.2	p>0.05
1.5±0.6	1.5±0.8	p>0.005

Grupların gestasyonal yaş ortalamaları 35.5 (18-43) ve 36.5 (18-42) olup benzerlik göstermekteydi. Düşük gestasyonel yaşa sahip gebeler intrauterin ölüm risklerini içermekte olup, çalışma kapsamına alt sınır olarak 18 gebelik haftası alındı.

Tablo VI: Çalışma gruplarının ortalama gestasyonel yaş (hafta) dağılımı

	Misoprostol n=33	Dinoproston n= 32	P
Gebelik Haftası	35.5±10	36.5±7	p>0.05

Çalışmaya katılan olgular indüksiyon öncesi Bishop skorlama sistemi ile değerlendirildiler.

Her iki grubunda preindüksiyon Bishop skorları 4.0 (2-7) ve 3.5 (1-7) olup, arasında istatistiksel fark yoktu.

Tablo VII : Çalışma gruplarının preindüksiyon Bishop skorlarının dağılımı

Misoprostol n=32	Dinoproston n=33	P
4.0±1.5	3.5±1.5	p>0.05

Çalışmaya dahil edilen hastaların indüksiyon endikasyonlarının gruplara göre dağılımı benzerlik gösteriyordu .

Misoprostol grubunda 5 gebe hipertansiyon , 8 gebe intrauterin ölüm ,13 gebe sürmatürasyon , 1 gebe diabetes mellitus (DM) , 3 gebe oligohidroamnioz , 2 hasta intrauterin gelişme geriliği (IUGR) , 1 gebe düşük biyofizik profil nedeni ile indüksiyon uygulandı . Dinoproston grubunda , 6 gebe hipertansiyon , 8 gebe intrauterin ölüm , 13 gebe sürmatürasyon , 2 gebe IUGR , 2 gebe oligohidroamnioz , 1 gebe düşük biofizik profil nedeni ile indüksiyon uygulandı .

Tablo VIII : Travay indüksiyon endikasyonlarının gruplara göre dağılımı

	Misoprostol n=33	Dinoproston n=32	P
Hipertansiyon	5	6	p>0.05
İntrauterin ex	8	8	p>0.05
Sürmatürasyon	13	13	p>0.05
Diğerleri	7	5	p>0.05

Her iki çalışma grubunun ortalama doğum süreleri 7.6 (4-15) ve 8.2 (4-20) olup, istatistiksel olarak uyumlu bulundu.

Tablo IX: Çalışma gruplarının ortalama doğum süreleri

	Misoprostol n=33	Dinoproston n=32	P
Ortalama doğum süresi	7.6±	8.2±	p>0.05

Her iki çalışma grubunda doğumdan sonra 1 . ve 5 . dakikada yenidoğan, Apgar skor sistemi ile değerlendirildi . Misoprostol grubundaki 8 ve dinoproston grubundaki 8 intrauterin ölüm olgusu değerlendirmeye alınmadı .

Çalışma gruplarının yenidoğan 1 . ve 5 . dakika Apgar skorları benzerdi (Tablo X) .

Tablo X: Gruplardaki yenidoğanların 1 . ve 5 . dakika Apgar skor değerleri

	Misoprostol n=25	Dinoproston n=24	P
Apgar 1	8.4±2.2	8.6±1.7	p>0.05
Apgar 5	9.5±0.9	9.7±0.6	p>0.05

Doğum sonrası yenidoğanlar tartıldı. Gruplar arasında doğum ağırlıkları yönünden istatistiksel fark yoktu. Misoprostol grubunda 2948 (400-4500) ve dinoproston grubunda doğum ağırlığı 2626 (500-4000) gram olup, düşük doğum ağırlıkları intrauterin ölüm olgularına aitti (Tablo XI).

Tablo XI : Gruplardaki doğum ağırlıklarının dağılımı

	Misoprostol n=33	Dinoproston n=32	P
Ağırlık (kg)	2.948±1.264	2.626±1.134	p>0.05

Misoprostol grubunda 28 hasta (%84.8) spontan vajinal yolla, 3 hasta (%9.0) vakum ekstraksiyonla, 2 hasta (%6.0) sezaryen ile doğum yaptı. Dinoproston grubunda 25 hasta (%78.1) spontan vajinal yolla, 2 hasta (%6.2) vakum ekstraksiyon ile, 5 hasta (%15.6) sezaryen ile doğum yaptı (Tablo XII).

Tablo XII : Gruplardaki doğumların, doğum şekline göre dağılımı

	Misoprostol	Dinoproston
Spontan vajinal	28 (%84.8)	25 (%78.1)
Vakum ekstrak	3 (%9.0)	2 (6.2)
Sezaryen	2 (%6.0)	5 (15.6)

Misoprostol grubundaki 3 hastaya (%9.0), dinoproston grubundaki 2 hastaya (%6.2) vakum ekstraksiyon uygulandı (Tablo XIII).

Tablo XIII: Müdahaleli doğumların (VE) gruplara ve endikasyonlara göre dağılımı

	Misoprostol	Dinoproston
Hipertansiyon	-	1 (%3.1)
Intrauterin ölüm	-	-
Sürmatürasyon	2 (%6.0)	1 (%3.1)
Diğer	1 (%3.0)	-
Toplam	3 (%9.0)	2 (%6.2)

Misoprostol grubundaki 2 hastaya (%6) sezaryen uygulanırken , dinoproston grubunda 5 hastaya (%15.6) sezaryen uygulandı (Tablo XIV) .

Tablo XIV : Sezaryen doğumlarının gruplara ve endikasyonlara göre dağılımı

	Misoprostol	Dinoproston
Hipertansiyon	-	1 (%3.1)
Intrauterin ölüm	-	-
Sürmatürasyon	2 (%6.0)	3 (%9.3)
Diğer	-	1 (%3.1)
Toplam	2 (%6.0)	5 (%15.6)

Misoprostol grubunda, 1 hastada hipertonus gözlemlendi . Olguya intravenöz ritodrin infüzyonu başlandı . İnfüzyonu takiben hipertonus durumu düzelen olgu spontan vajinal doğum yaptı . Dinoproston grubunda 3 olgu fetal distress tanısıyla sezaryen olurken , misoprostol grubunda 2 , dinoproston grubunda 1 olgu distozi tanısı ile sezaryen oldu . Dinoproston grubundaki 1 sürmatürasyon olgusu 2 . doz uygulamaya da yanıt alınamaması nedeni ile sezaryen uygulandı .

Misoprostol grubunda , 38 yaşındaki multipar bir hastaya uterus atonisi tanısıyla , postpartum subtotal histerektomi uygulandı . Bu hastanın travay takibinde bir özellik yoktu .

Misoprostol grubundaki 3 hastada bulantı ve kusma görülürken , dinoproston grubunda , 4 hastada bulantı , 3 hastada kusma gözlemlendi.

Her 2 grupta taşisistoli , hiperstimülasyon sendromu , ateş , taşikardi , diare gözlemlenmedi (Tablo XV) .

Tablo XV : Grupların intrapartum özellikleri

	Misoprostol	Dinoproston
Taşisistoli	-	-
Hipertonus	1	-
Hiperstimül. send.	-	-
Fetal distres	-	3
Distozi	2	1
Postpartum kanama	1	-
Bulantı	3	4
Kusma	3	3
Ateş	-	-
Taşikardi	-	-
Diare	-	-

Misoprostol grubunda 2 intrauterin ölüm olgusu (%6.0) , dinoproston grubunda 3 intrauterin ölüm (%9.3) , 1 sürmatürasyon (%3.1) olmak üzere 4 olgu (%12.5) 2 . doz gereksinimi gösterdi . Her 2 grupta yanıt alınamaması üzerine her 2 gruptaki toplam 5 intrauterin ölüm olgusuna ekstraamnionik % 0.1'lik rivanol uygulaması yapıldı . Beş olgu bu uygulama sonrası doğum yaptı . İkinci doza da yanıt alınamayan dinoproston grubundaki 1 olguya sezaryen uygulandı .

İkinci doz gereksinimi gösteren 2 gruptaki toplam 6 hasta da 2 doz uygulamasına yanıt vermedi .

Tablo XVI : İkinci doz gereksiniminin gruplara göre dağılımı

	Misoprostol	Dinoproston
Hipertansiyon	-	-
Intrauterin ölüm	2 (%6.0)	3 (%9.3)
Sürmatürasyon	-	1 (%3.1)
Diğerleri	-	-
Toplam	2 (%6.0)	4 (%12.5)

Tablo XVII : Başarısız olan indüksiyonların gruplara ve endikasyonlara göre dağılımı

	Misoprostol	Dinoproston
Hipertansiyon	-	-
Intrauterin ölüm	2 (%6.0)	3 (%9.3)
Sürmatürasyon	-	1 (%3.1)
Diğerleri	-	-
Toplam	2 (%6.0)	4 (%12.5)

Misoprostol grubunda 4 (%12.1), dinoproston grubunda 11 (%34.3) hasta uygulamadan 12 saat sonra , travayın başlamaması veya yetersiz kontraksiyonlar nedeni ile oksitosin infüzyonu gereksinimi gösterdi .

Tablo XVIII : Oksitosin indüksiyonuna gereksinimin dağılımı

	Misoprostol	Dinoproston
Hipertansiyon	-	2 (%6.2)
İntrauterin ölüm	2 (%6.0)	4 (%12.5)
Sürmatürasyon	2 (%6.0)	2 (%6.2)
Diğer	-	3 (%9.3)
Toplam	4 (%12.1)	11 (%34.3)

Misoprostol grubundaki hastaların 26'sı (%78.7) , dinoproston grubundaki hastaların 18'i (%56.2) 12 saat sonunda doğum yaparken , 24 saat sonunda misoprostol grubundaki 29 hasta (87.8) , dinoproston grubundaki 24 hasta (%75.0) doğum yaptı .

Tablo XIX : Grupların indüksiyondan 12 ve 24 saat sonundaki doğum oranları

	Misoprostol	Dinoproston
12 . Saat	26 (%78.7)	18 (%56.2)
24 . Saat	29 (%87.8)	24 (%75.0)

TARTIŞMA

Gebeliğin son dönemlerinde plasenta , ve membranlarda oluşan prostaglandinlerin de yardımı ile servikte yumuşama ve dilatasyondan oluşan bir olgunlaşma süreci mevcuttur . Bu süreçte servikte belirgin biyokimyasal ve biyofiziksel değişiklikler meydana gelir ve sonuçta serviksin dilatasyona olan rezistansı azalır (37 ,162). Ancak , tüm gebelerde bu olgunlaşma süreci gerçekleşmez ve gebelerin yaklaşık % 10 'u olgunlaşmamış bir serviksle terme ulaşır (23) .

Travay indüksiyonunda en uygun seçenek, etkin , non invaziv , ucuz ve yan etkisi en az olan bir ilaçtır . Doğum indüksiyonu uygulanacak hastanın olgunlaşmamış bir servikse sahip olması klinisyene ek bir yük getirecektir . Ayrıca servikal olgunluğun sağlanmadığı olgularda , servikal distozinin indüksiyonda başarısızlığa neden olduğu bilinmektedir (133) . Modern obstetrikte , gebeliğin tıbbi yöntemlerle sonlandırılması sıklıkla gerekli olmaktadır (84) . Fetusun tehlikede olduğu durumlarda doğumu sonlandırmak için ya doğum indüksiyonu yapılmakta ya da acil durumlarda sezaryen tercih edilmektedir (104,148,160) . Ancak servikal açılma ve linmenin yeterli olmadığı hallerde hem anne hem de bebek için tehlike söz konusu olabilmektedir (23 , 46 , 58 , 105) . Serviksi uygun olan olgularda doğum indüksiyonu kolaylıkla gerçekleştirilirken serviksi uygun olmayan olgularda ciddi problemlerle karşılaşmaktadır . Bu durumda serviksi olgunlaştıracak bir ajan doğumun gerçekleşmesini kolaylaştıracaktır (43) .

Travay indüksiyonu kararı alınırken endikasyonlar ve kontraendikasyonlar dikkatlice değerlendirilmelidir . Doğum indüksiyonu elektif olmalıdır .

Oksitosin ve prostaglandinler , doğum indüksiyonu için en fazla kullanılan ilaçlardır (2) . Oksitosin uterus kontraksiyonlarını başlatmada güvenli ve etkili kabul edilmektedir . Oksitosin , indüksiyonun başlangıcında serviksin durumuna bağlıdır . Hastalarda serviks olgunlaşmadıysa , oksitosin servikal olgunlaşmayı sağlayamadığı için (173) oksitosin uygulamasından önce çoğu kez servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ilaçlar kullanılmaktadır (151) .

Prostaglandinlerin doğumla ilgili 2 direkt etkisi mevcuttur .

1-Serviksin olgunlaşması .

2- Oksitosin benzeri etki .

Prostaglandinlerin bu etkileri ortaya çıktıktan sonra doğum indüksiyonunda kullanımı yönünde çalışmalar başlatılmıştır ve 1960'lı yıllardan sonra prostaglandinler doğum indüksiyonunda kullanıma girmiştir (94) . Prostaglandinlerin serviks stromal ultratrüktüründe belirgin değişiklikler yaptığı (94) , ve servikal bağ dokusunda yıkılmaya sebep olduğu gösterilmiştir (168) . Prostaglandinlerin kullanımı oral , intravenöz , intravajinal , intraservikal , intraamniyotik ve ekstraamniyotik olabilir .

Günümüzde tercih edilen prostaglandin dinoproston'dur . Ancak bu ilaç 2 önemli dezavantaja sahiptir ; birincisi , çok pahalıdır; ikincisi , stabil olmayan bir bileşiktir ve etkisini korumak için buzdolabı şartlarında saklanması gerekmektedir .

Son yıllarda yapılan çalışmalarla intravajinal misoprostol'un servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur (48) . Dinoproston gibi buzdolabı şartları gerekmemektedir , stabil bir bileşiktir ve çok ucuzdur .

Prostaglandinler ilk kez Karim ve Devlin tarafından 1967 yılında amniyotik sıvıda gösterilmiştir (85) . Keirse ve Turnbull , 50 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada doğum öncesi ve doğum sırasında amniyotik sıvıda prostaglandin E₁ ve E₂ seviyelerine bakmışlar (93) , 38 hastada bu seviyelerin normal olduğunu ve servikal dilatasyon arttıkça PG düzeyinin arttığını saptamışlardır . Prostaglandin seviyeleri , spontan doğumlar ile oksitosinle indüklenmiş doğumlar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir . Ancak oksitosin indüksiyonu uygulanan olgularda , servikal dilatasyona bağlı prostaglandin seviyelerinde hızlı bir artış olmuştur .

Prostaglandinlerle yapılan ilk çalışmalar prostaglandin E₂'nin ,servikal direnci hem bağ dokusu hemde dışdaki kas tabakasını etkileyerek azalttığı saptanmıştır (30 , 37) . Ayrıca prostaglandinlerin myometrial kontraksiyonu da arttırdığı bilinmektedir . Prostaglandinlerin serviks olgunlaşmasındaki etkilerinin , in vitro bir çalışmada sulfatetik glikozaminoglikanların servikal dokudaki sentezlerini arttırmak yoluyla olduğu saptanmıştır (169) .

Prostaglandinler , servikal olgunlaşma üzerine olan bu olumlu etkileri nedeni ile intrauterin fetal ölümlerde (140) , preeklemsi ve eklemsilerde (157) , genetik ve konjenital anomalilerde (123) , gebelik sonlandırılması için kullanılan ve lokal uygulamasının emin ve etkili olduğu bildirilen bir ajandır .

Prostaglandin E₂'nin intraservikal veya intravajinal yoldan kullanılmasının avantaj ve dezavantajları bugün bile halen tartışılmaktadır (14 , 43 , 140 , 180) . Bazı araştırmacılar intravajinal uygulamanın daha etkin olduğunu söylerken (14), bazıları her iki uygulamanın da etkinlik açısından farklılık göstermediğini belirtmektedirler (4) . Bir grup araştırmacı ise özellikle rijit servikslerde (Bishop's<3) intraservikal uygulamanın daha etkin olduğunu iddia etmektedir (43 , 140) .

Biz çalışmamızda dinoprostol ' u intraservikal , misoprostol ' u intravajinal olarak uyguladık . Yirmi dört saat içinde dinoprostol grubundaki gebelerin % 75 ' i , misoprostol grubundaki gebelerin % 87.8 ' i , doğum yaparken , yan etki her iki grupta da minimaldi .

Ulmsten ve arkadaşları , 50 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada plasebo jel ile intraservikal uygulanan prostaglandin E₂ jeli karşılaştırmışlar, 24 saat sonunda prostaglandin jel grubunda Bishop skoru , anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (170) . Montan ve arkadaşları intraservikal dinoprostol ' u preeklemtik hastalarda kullanmışlar , % 62 oranda servikal olgunlaşma gözlemişlerdir (121) .

Ekman ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada intravajinal ve intraservikal prostaglandin jeli karşılaştırmışlar ve vajinal uygulamada uygulanım kolaylığına rağmen yüksek dozlarda verildiği için , uterin hipersitumülasyon riski ve gastrointestinal sistem yan etkileri oldukça yüksek bulunmuştur . Her 2 uygulama şeklinde de servikal olgunlaşma üzerine olan etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır . Bu çalışmada yazarlar yan etkileri azaltmak için intraservikal uygulamayı önermektedirler (42) .

Graves ve arkadaşları servikal olgunlaşması olmayan hastalara 1,2,3, dozlarda vajinal jel uygulayarak yaptıkları çalışmada, doz artıkça doğum yapan sayısı artmış olmasına rağmen görülen yan etkilerde de artış görülmüştür (63)

Prostaglandinlerin diğer bir uygulama şekli de, ekstraamniotik uygulamadır. 'ın yaptığı bir çalışmada, ekstraamniotik prostaglandin jel uygulaması ile, intravajinal prostaglandin ve oksitosin ile karşılaştırılmış ve serviks olgunlaşmasında ekstraamniotik prostaglandin jel uygulamasının etkin olduğu bildirilmiştir (177). Prostaglandinler oksitosin ile kombine edilerek de kullanılabilir (126, 178). Noah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostaglandin E₂ + oksitosin verilenlerde doğum oranı % 83 olarak bulunmuştur (126).

Oksitosin ve prostaglandin kullanımında bir takım yan etkiler ortaya çıkabilir. Oksitosin kullanımında en önemli yan etki uterin hiperstimülasyondur. Prostaglandin kullanımında ise gastrointestinal sisteme ait yan etkiler; bulantı, kusma, diare, ateş, hipertansiyon değişiklikleri, eritem, baş ağrısı, hiperstimülasyon ve terleme görülebilir.

Çalışmamızda da en sık rastlanan yan etki olarak bulantı ve kusma görülmüştür (Tablo XV).

Sürmatürasyon, fetus'un biyolojik olarak olgunlaşmasına rağmen, doğumun gerçekleşmediği plasental ve solunum yetmezliğinin ortaya çıktığı bir sendromdur. Gebeliklerin % 3-12'sinde görülmektedir (143). Sürmatür gebeliklerin % 20-30'unda kronik fetal distres'in görüldüğü ve perinatal mortalitenin 3-4 kez arttığı bildirilmektedir (176). Sürmatür gebeliklerin çoğunda servikal silinme ve açılma tamamlanmadığından indüksiyon başarısız olmaktadır (141, 131). Bugün modern obstetrikte sezaryen oranı %17-23'tür. Sürmatürasyonda ise sezaryen oranı %18-27 olarak bildirilmektedir (143, 132). Prostaglandin E₂ jel uygulaması ile sürmatürasyon gebeliklerinde sezaryen oranı azalmaktadır (132, 1). Çalışmamızda prostaglandin E₂ uygulanan 26 sürmatürasyon olgusundan 21 olgu vaginal doğum yaparken, 5 olguya sezaryen uygulandı (Tablo XIV).

Anormal gebeliklerde gebeliğin sonlandırılması, obstetrikte önemli konulardan biridir. İntrauterin fetus ölümleri ile gebelikte anne hayatını tehdit eden hastalıkların yanı sıra son yıllarda ultrasonografi, perkutan umbilikal kan örnekleri, amniyotik villus biyopsisi gibi tekniklerle fetusa ait majör konjenital anomalilerin ve kromozomik hastalıkların daha sıklıkla teşhis edilir olması konunun önemini daha da artırmaktadır (32).

Anormal gebeliklerin sonlandırılması amacıyla hiperosmolar intraamniotik tanılar kullanılan yöntemlerden biridir . Bu tekniğin en sık kullanılan şekli Japonlar tarafından geliştirilen ve hipertonic NaCl (%20 NaCl) ile yapılanıdır (163) . Bu yöntemle 6-48 saat içinde gebeliğin sonlandırılabilceği rapor edilmektedir (161,163,124) .

Hipertonik NaCl solüsyonunun doğumu başlatma ve sonlandırmadaki etki mekanizması , maternal sistemik oksitosin düzeyindeki artışla birlikte intraamniotik prostaglandin F₂ α düzeylerinde de yükselmeye neden olarak endometrial oksitosin konsantrasyonunu artırması ve servikal olgunlaşmayı hızlandırması şeklinde düşünülmektedir (54) . Hipertonik NaCl solüsyonu kullanımında ; literatürde , travasküler koagülasyon , korioamniyonitis veya amnion sıvı embolisi gibi komplikasyonlara rastlanıldığı bildirilmektedir (65,163,124,38) . Karaman ve arkadaşları anormal gebeliklerin sonlandırılmasında hipertonic NaCl solüsyonu ile intraservikal prostaglandin E₂ ' yi karşılaştırmışlar , servikal olgunlaşma için geçen süreyi hipertonic NaCl uygulanan grupta , prostaglandin E₂ uygulanan gruba oranla 3 kat (5.2 saate karşın 17.2saat) daha uzun bulmuşlardır (84) .

Intrauterin fetal ölüm olgularının yaklaşık % 75'inde 2 hafta ve % 97 'sinde 2 hafta gibi uzun zaman süresi içinde spontan travay başlamaktadır . Bu uzun süre hastaların psikolojik durumlarını bozmakta ve 5 haftadan daha fazla ölü fetüsün intrauterin kalması yaklaşık hastaların % 40'ında hipofibrinojenemiye neden olmaktadır . Ancak günümüzde intrauterin ölüm tanısı konduğu zaman aktif girişim yapılmakta ve gebelik 12 haftanın atında ise vakum küretaj, 12 haftanın üstünde ise hysterotomi , intravenöz oksiton infüzyonu ve intraamniotik salin uygulanmaktadır (147 , 99) . Histerotomi uygulanan olgularda sonraki gebeliklerde sezaryen gerekliliği intravenöz oksitosin infüzyonu uygulanan olgularda yüksek doz oksitosin verilmesi buna bağlı su intoksikasyonu ve intraamniotik salin uygulamasında ise enfeksiyon kanama gibi önemli komplikasyonlar mevcuttur (147 , 154) .

Gedikoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 45 intrauterin ölüm olgusunun içinde (% 13.3) prostaglandin E₂ uygulaması başarısız olmuş , cevap veren olgularda ölü fetüslerin doğurtulması için gerekli olan süre 11 7 saat bulunmuştur .

Bu çalışmada 24 saat ara ile iki kez intraservikal prostaglandin E₂ uygulanıp başarısız olan olgulara [(nulliparlarda 1 (%5.5) , multiparlarda ise 3 (%11.1)] ekstraamniotik rivanol uygulanmıştır (56). Werner Rath ve arkadaşları gebelik haftaları 29 ve 43 hafta arasında değişen 20 intrauterin ölüm vakasında prostaglandin E₂ uygulamasını takiben servikal olgunlaşma için ortalama süre 7.1 saat olarak bildirmişlerdir (138). Bu çalışmada prostaglandin E₂ kullanımını takiben vajinal doğum oranını %100 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda her 2 gruptaki 16 intrauterin ölüm olgusundan 5 tanesine prostaglandin indüksiyonuna yanıt alınamamıştır (Tablo XVII).

Preekleptik hastalarda da prostaglandin E₂ 'nin güvenle kullanılabildiğine dair literatürde bilgiler vardır (121). Suen Montan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 92 preekleptik hastadan 55 'inde (%60) tek doz prostaglandin E₂ uygulamasını takiben 10 'unun (%11) 2 . doz uygulamayı takiben doğurduğu , sezaryen oranının % 5 olduğu görülmüştür (121).

Çalışmamızda ,gebeliğin hipertansiyonla seyrettiği (preeklampsi , eklampsi , kronik hipertansiyon) 11 olgu mevcuttu.

Prostaglandinler genellikle tek doz kullanılmaktadır. Prostaglandinlerin birden fazla dozda kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır . Prins ve Wiqvist yaptıkları çalışmalarda , intravajinal prostaglandin E₂ jel kullanılan olgularda 2 . ve 3. doza gerek duyarken ,intraservikal prostaglandin E₂ uygulanan olgularda birden fazla doz kullanımının tek doz uygulamaya üstün olmadığını bildirmişlerdir (135 , 178). Çalışmamızda uygulamadan 12 saat sonra travayı başlamamış olan misoprostol grubunda 2 , dinoproston grubunda 4 gebeye 2 . doz uygulaması yapılmış, 2 . doz uygulamasına 6 gebede de yanıt alınamamıştır.

Gedikoglu ve arkadaşları 2. doza yanıt alamadıkları intrauterin fetal ölüm olgularına ekstraamniotik % 0.1 rivanol tatbik etmişlerdir (56) Bizde 2. doz uygulamaya yanıt alamadığımız misoprostol grubundaki 2 , dinoproston grubundaki 3 intrauterin ölüm olgusuna % 0.1'lik rivanol ekstraammionik olarak uyguladık ve uygulamayı takiben olguların tümünde vajinal doğum gerçekleşti .

Literatürde oksitosinin neonatal hiperbilirubinemiye yol açtığına dair yayınlar mevcuttur . Chalmers ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında oksitosin indüksiyonu ile doğurtulan bebeklerde hiperbilirubineminin daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir (24) .

Davies ve Chew ise , travayı erken amniotomi ve oksitosin indüksiyonu ile başlatılan annelerin bebeklerinde serum total bilirubin düzeylerinin , spontan travayla doğurtulara oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğunu ; ancak , travayı spontan başladıktan sonra oksitosin infüzyonu ile hızlandırılan olguların bebeklerinde anlamlı artış olmadığı öne sürülmüştür (25 , 39) . Bazı araştırmacılar ,yüksek dozda ve uzun süreli oksitosin infüzyonlarının yenidoğanın serum bilirubin düzeyinde artışa neden olduğunu ileri sürmektedir (5 , 39) .

D'Souza ve arkadaşları oksitosinin doza bağlı etkisi olarak düşündükleri hiperbilirubinemiye fetal eritrositlerin yıkım artışı ile açıklamaktadırlar (41) . Oksitosinin vazopressine benzer etkisinin hipoosmolariteye yol açarak fetal eritrositlerin yıkımını arttırdığı ve bu etkinin izotonik veya Ringer laktat kullanımı ve yüksek doz oksitosin infüzyonundan kaçınma ile engellenebileceği iddia edilmektedir (39,15) . Bunun yanında , Gray ve Mitchell , Travayı indüklenenler , spontan başlayıp oksitosinle hızlandırılanlar ve spontan travaya terk edilenlerin bebeklerinde serum total bilirubin düzeyi açısından farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir (64) .

Kurt ve arkadaşları, 28 patolojik gebelikte ek bir indüksiyon yöntemine gerek kalmadan misoprostol ile doğumu sağlamışlardır (95) . Bugalho ve arkadaşları da 72 intrauterin ölüm olgusunda misoprostol ile doğum sağlarken, 2 olgu ek oksitosin infüzyonu gereksinimi göstermiştir (18) . Sachez ve arkadaşlarının doğum indüksiyonunda misoprostol ile oksitosini karşılaştırdıkları randomize bir çalışmada , misoprostol grubundaki bütün hastalarda oksitosine gerek kalmadan aktif doğum eylemi başlamış ve bu gruptaki kadınların % 74'ünde tek doz kullanılmıştır (150) . Çalışmamızda misoprostol grubundaki hastaların % 94'ünde tek doz uygulama yeterli olmuştur .

Prostaglandinlerin doğum indüksiyonunda yaygın kullanımı ile oksitosin kullanımı azalacak , muhtemel neonatal hiperbilirubinemilerin oranlarında azalma sağlanacaktır .

Hulka ve Chepko 1987 'de yaptıkları çift - kör plasebo kontrollü çalışmalarında ilk trimester gebeliklerinde serviksin yumuşatılmasında vajinal prostaglandin E₁ analoglarını etkili bulmuşlardır (74) . Bugalho ve arkadaşları kendi istekleri ile gebeliklerini sonlandırmak isteyen 100 olguyu içeren bir çalışma yapmışlardır (17) .

Misoprostol verilen hastaların % 70'inde vajinal kanama ve 1/4 'ünde vajende koryonik doku tesbit etmişlerdir . Yine Bugalho ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada , intrauterin fetal ölüm gerçekleşmiş , 18-40 haftalar arasındaki 72 kadına 100 mikrogram intravajinal misoprostol uygulamışlar , uygulamayı takiben bütün hastalar doğum yapmışlardır (18) .

Kurt ve arkadaşlarının 28 patolojik gebelik (missed abortus, intrauterin fetal ölüm , fetal anomali , ilk trimestrde şüpheli ilaç kullanımı) olgusuna oral yoldan 3 saat ara ile 400 mikrogram misoprostol verip yöntemin etkinliğini araştırmışlardır . Bir olguda misoprostol , diyare nedeni ile kesilmek zorunda kalınmış , başka bir maternal yan etkiye rastlanmamıştır . Bütün vakalar ek bir indüksiyon yöntemine gerek kalmaksızın ortalama 9 saatte abortus yapmışlardır (95) .

Travay indüksiyonu için misoprostol ilk kez Güney Amerika 'da , Arjantin 'de kullanılmış ve 3 . trimesterde travay indüksiyonunda misoprostol'ün etkinliği araştırılmıştır (116) . Bu araştırmada 56 olguya 50 mikrogram misoprostol intravajinal olarak verilmiştir ve bunu yeterli uterin kontraksiyon elde edinceye kadar her 2 saatte bir 50 mikrogram ilave intravajinal dozlar izlemiştir . Preterm grupta , hastaların % 36 'sında , term ve sürterm hastaların % 73'ünde doğum 8 saatte olmuştur . Daha sonra Sanches - Romes ve arkadaşları intravajinal misoprostol ile intravenöz oksitosin infüzyonunun travay indüksiyonunda güvenlik ve etkinliğini karşılaştırmışlardır (150) . Misoprostol grubuna alınan 64 hastanın % 74'nde yalnızca tek intravajinal 50 mikrogram doz ile doğum sağlanmıştır . Böylece intravajinal misopostolün güvenli ve etkili olarak travayı başlattığı ve intravenöz oksitosin infüzyonundaki maliyeti azalttığı sonucuna varılmıştır .

Kadanalı ve arkadaşları 112 gebe ile yaptıkları çalışmada , oral misoprostol ile birlikte vajinal misoprostol uygulamasını intraservikal dinoprostone + oksitosin ile karşılaştırmışlar, misoprostolun doğum indüksiyonu için kabul edilebilir bir indüksiyon yöntemi olduğu kanısına varmışlardır (83) . Oral misoprostol kullanımı yüksek doz gerektirebilmektedir (83) .

Fletcher ve arkadaşları intravajinal misoprostol ile intravajinal dinoprostone 'ı 63 miad gebelikte kullanmışlar ve misoprostolu dinoprostol kadar etkili bulmuşlardır (48) .

Değişik çalışmalarda , misoprostol kullanılan gebelerde ortalama doğum süresi 9.2-21.8 saat olarak rapor edilmektedir (83 , 48) . Bizim çalışmamızda ise bu süre 7.6 saat olarak bulunmuştur (Tablo IX) .

Misoprostol ile dinoproston'un karşılaştırmalı çalışmalarında , yenidoğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorları benzer olduğu görülmektedir (83,48) . Çalışmamızda da istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo X) .

Misoprostol ve oksitosin ile indüklenerek doğumu sağlanan yenidoğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının benzerlik gösterdiği çalışmalar mevcuttur (150) .

Dinoproston ile yapılan birçok çalışmada , dinoproston kullanımı ile sezaryen oranının düştüğü ifade edilmektedir (78 ,87,66) . Çalışmamızda bu oran misoprostol grubunda %6 dinoproston grubunda %15.6 olarak bulunmuştur

Doğum indüksiyonunda prostaglandin uygulaması ile olan yan etkiler, uygulama şekline ve kullanım dozuna bağlıdır (137, 133) . Prostaglandinlerin sistemik kullanımında yan etkilerinin fazla olması nedeniyle , travay indüksiyonunda kullanımı kabul görmemiştir . Yüksek doz (200 mikrogramlık 30 tablet) oral misoprostol alan ve 31 haftalık gebeliği olan bir olguda , fetal ölümle birlikte hipertonic uterus kontraksiyonu , hipertermi , hipoksemi , rabdomyolisis , respirator alkaloz ve metabolik asidoz gözlenmiştir (137) .

Prostaglandinlerin teratojen olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (137,72) . 1983 yılında yayınlanan bir olgu sunusunda , gebeliğinin ilk trimestirinde gebeliği sonlandırmak amacı ile intravajinal prostaglandin $F_2 \alpha$ uygulanan hastanın daha sonra gebeliği devam ettirmek istemesi ile 34 haftalık doğan fetusta gözlenen bulgular yayınlanmıştır . Fetusun baş çevresi normalden büyük , kulaklar başa göre küçük oranda bulunmuş , ayaklarda bilateral ekinovarus deformitesi saptanmıştır . Parmaklar kısa , tırnaklar hipoplastik veya hiç oluşmamıştı . Solda simian çizgisi mevcut ve fetusun hipertonic olduğu bildirilmiştir (137) .

Yine , 1984 yılında prostaglandinlerin teratojenik etkisi ile ilgili iki olgu yayınlanmıştır . Bebeklerin birisine kompleks kardiak anomali nedeni ile doğumun 3. gününden itibaren intravenöz prostaglandin E_2 infüzyonuna başlanmıştır ve 97 gün süre ile uygulanmıştır . Diğer bir bebeğe pulmoner kapak atrezisi , intakt ventriküler septum , hipoplazik sağ ventrikül ve trikuspid kapak , ciddi pulmoner arter hipoplazisi nedeni ile kardiak kateterizasyon ve prostaglandin E_2 infüzyonuna başlanmış ve 91 gün sürdürülmüştür .

Her iki hastada tedaviye başlandıktan 7-8 hafta sonra özellikle alt extremité kalınlığında artış saptanmıştır . Ek olarak kranial sütürlerde açılma gözlenmiştir (72) .

Prostaglandinlerin teratojen olabileceğini gösteren yayınlar nedeni ile gerek 1. gerekse 2. trimestir ve miad gebeliklerin sonlandırılmasında düşük doz ve lokal kullanımı daha da önem arz etmektedir .

Az gelişmiş ülkelerde doğum indüksiyonunun maliyeti önemli bir sorun teşkil etmektedir . Üniversite Hastanemizde misoprostol tablet (200 mikrogram) 20 000 TL dinoproston 3 100.000 TL dir . İntravenöz oksitosin infüzyonu , solüsyon hazırlığı , infüzyon pompa seti gibi spesifik aletler gerektirmesi yanında sürekli gözlemi gerektirmektedir

Yapılan bu çalışmada 18 tablet misoprostol kullanılmış olup, toplam maliyeti 360.000 TL' dir . Kullanılan dinoproston jel adeti 36 olup toplam maliyeti 111.600 000 TL dir .

Birçok çalışmada ve kendi çalışmamızda görüldüğü gibi misoprostol , ilk trimester dahil gebeliğin her döneminde etkin olarak gebelik sonlandırılmasında kullanılabilir . İlacın ucuz olması ve eczanelerden reçetesiz temin edilebilmesi istemli gebelik sonlandırılmalarında sakıncalar doğurabilir . Bu nedenle bu ilacın kontrol altında ve doktor denetiminde kullanılması için gerekli yasal düzenlemenin de yapılması gerekmektedir .

SONUÇLAR

Bazı durumlarda , eylemin başlamasını beklemeden gebeliğin sonlandırılması , anne ve fetus 'un hayatını kurtarıcı olmaktadır . Doğum indüksiyon yöntemi seçilirken , en etkin ve yan etkileri enaz , uygulaması kolay ve ekonomik olan yöntem , tercih edilmelidir

Bu çalışma , Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Kasım 1994- Mayıs 1995 tarihleri arasında başvuran , 18-43 gebelik haftaları arasında gebeliği bulunan , çeşitli endikasyonlarla indüksiyon gereksinimi olan 65 olgu üzerinde gerçekleştirildi .

Amacımız , intraservikal uygulanan dinoproston ile , daha ekonomik olan ve vajinal uygulanan misoprostol'un , doğum eylemi üzerindeki etkilerini araştırmaktır . Tüm olguların , obstetrik muayeneleri sonucunda , Bishop's skorları saptandı . Olgular , randomize olarak 2 gruba ayrıldı . Birinci gruba intravajinal misoprostol , ikinci gruba intraservikal dinoproston uygulandı . Çalışmaya katılan olguların verilerinin değerlendirilmesinden sonra , şu sonuçlara varıldı :

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması , Bishop's skoru , travay indüksiyon endikasyonlarının , gruplara göre dağılımı benzer olup ; istatistiksel olarak fark saptanmadı . Ortalama doğum süresi , misoprostol grubunda 7.6 , dinoproston grubunda 8.2 saat olarak bulundu . Her iki grupta , yeni doğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorları , yenidoğanların ortalama kilosuna benzerdi . Misoprostol grubunda 31 gebe vajinal doğum yaparken (%94.0) , dinoproston grubunda 27 gebe (%84.4) vajinal doğum yaptı

Misoprostol grubunda 2 gebeye (%60) , dinoproston grubunda 5 gebeye (%15.6) sezaryen uygulandı. Gruplar arasında , yan etki yönünden önemli bir fark gözlenmezken , her iki grupta da yan etkiler minimaldi .

Misoprostol grubunda 4 gebe (%12.1), dinoproston grubunda ise 11 gebe (%34.3) ; uygulanan prostaglandine ek , oksitosin gereksinimi gösterdi . Misoprostol grubunda 2 (%6) , dinoproston grubunda 4 gebe (%12.5) , 2. doz uygulamasına gereksinim gösterdi ve her iki gruptaki toplam 6 gebe de 2. doz sonrası indüksiyona yanıt vermedi . İndüksiyonun 12. saatinde , misoprostol grubundaki gebelerin 26 'sı (%78.7) ,dinoproston grubundaki gebelerin 18 'i (%56.2) doğum yaparken ; 24. saat sonunda misoprostol grubundaki 29 gebe (%87.8), dinoproston grubundaki 24 gebe (%75.0) vajinal doğum yaptı .

Sonuç olarak ; doğum indüksiyonunda misoprostol'un , dinoproston kadar etkin ve yan etkilerinin minimal düzeyde olduğu görüldü . Çalışmada ekonomik olması , stabil bir bileşik olduğu için buzdolabı şartlarında saklanmasına gerek olmaması ve uygulamasının kolay olması nedeni ile , dinoproston'a tercih edilebileceği sonucuna varıldı . Ayrıca , misoprostol uygulaması ile , oksitosin infüzyon gereksinimi büyük ölçüde azalmakta ve indüksiyon maliyeti de düşmektedir . Misoprostol kullanımı ile oksitosine bağlı yan etkilerden , hastanın ve yenidoğanın etkilenmesi de önlenmiş olacaktır

ÖZET

Hekimin , gerek maternal , gerekse fetal endikasyonlarda doğum indüksiyonuna , gereksinim duyması kaçınılmazdır .

Doğum indüksiyonu uygularken hekim ; etkin , ucuz , yan etkisi en az olan yöntemi tercih etmelidir . Çok ucuz bir ilaç olan misoprostol ' un , doğum indüksiyonunda etkinliği araştırıldı . Bunun için , Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 'na Kasım 1994 - Mayıs 1995 tarihleri arasında 18-43 gebelik haftaları arasındaki çeşitli endikasyonlarla doğum indüksiyonuna gereksinim duyulan 65 gebenin dahil edildiği , bir çalışma yapıldı . Otuzüç gebeye misoprostol , 32 gebeye dinoproston uygulandı . Misoprostol grubundaki hastalara 1/2 tablet (100 µg) intravajinal , dinoproston grubundaki hastalara 0.5 mg jel intraservikal uygulandı . Ortalama doğum süresi , misoprostol grubunda 7.6 (4-15) , dinoproston grubunda 8.2 (4-20) saat olarak bulundu . Misoprostol grubundaki hastaların 29'u (%87.8) , dinoproston grubundaki hastaların 24'ü (%75.0) , 24 saat içinde doğum yaptı . Misoprostol grubunda 2 (%6) , dinoproston grubunda 5 hasta (%15.6) sezaryen olurken ; misoprostol grubundaki 2 hasta, dinoproston grubundaki 4 hasta , 2. doz ile birlikte oksitosin infüzyonuna gereksinim gösterdi . Bu hastaların 6'sında da , bu uygulamaya yanıt alınamadı .

Elde ettiğimiz verileri , diğer araştırma sonuçları ile karşılaştırdığımızda , ortaya konan görüşlerin , bizim bulgularımızı destekler nitelikte olduğunu gördük

Yaptığımız bu çalışma, misoprostol'un , dinoproston kadar etkin olduğunu göstermiştir . Çalışma sonunda , ekonomik , güvenli ,etkin olması , yan etkilerinin az görülmesi , oksitosin gereksinimini düşürmesi nedeni ile ; misoprostol'un , dinoproston ve oksitosin ile indüksiyona , tercih edilebileceği kanısına varılmıştır .

KAYNAKLAR

- 1- Aguaron L , Segovia P , Isla JL , Casbos JMG , Cabelloro : Cervical ripening and labor induction with prostaglandin E2 intracervikal gel , Spain . Presented at the XII world congress of gynecology and obstetrics , Rio de Janerio , Brazil , October , 576-23 , 1988 .
- 2- American college of obstetricians and gynecologists . Induction and augmentation of labor . ACOG Technical Bulletin no 157 Washington , DC : American college of obstetricians and gynecologists , 1991 .
- 3- Anderson GC , Scholey GL : Comparasion of uterine contractions in spontaneous and oitocin or prostaglandin F 2 α induced labors . Obstet. Gynecol. 45 : 284 , 1975
- 4- Aten RF , Behrman HR , The prostaglandins : Basic chemistry and action In : Sciarra J (ed) Sciarra Obstet. Gynecol. Philadelphia . Harper&Row publisher 1994 pp : 1-15
- 5- Beazley JM , Alderman B : Neonatal hiperbilirubinemia following the use of oitocin in labor . Br J Obstet. Gynecol. 82: 265 , 1975 .
- 6- Beekhuizen W , Van Schie KJ , Von Lith DAF , Plessis M , Keirse MJNC . Aspirotomy for outpatient termination of pregnancy in the second trimester . In : Keirse MJNC , Gravenhorst J , Van L DAF , Embrey MP (eds) Second trimester pregnancy termination . Leiden University Press , Bennebroek 1988 , pp. 52-64 .
- 7- Bell RJ , Permezel M : A randomized , double - blind , placebo controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening : Obstet. Gynecol. 82: 328 , 1992 .
- 8- Benedetto MT , De Cicco F , Rossiello F , Nicosta AL , Lupi G , Dell'Acqua S : Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during labor . J. Steroid Biochem. 35 : 205 , 1990 .
- 9- Bercu BB , Hyashi A , Poth M , Alexandrova M , Soloff MS , Donahoe PK : LHRH induced delay of parturition . Endocrinology 107 : 504 , 1980 .
- 10- Bernstein P , Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and labor induction : A multicenter , placebo- controlled trial , Ca Med Assoa J , 145: 1249 , 1992
- 11- Birgerson L , Odland V : Early pregnancy termination with antiprogestins : A comparative clinical study of RU 486 given in two dose regimens and epostone . Fertility and Sterility 48 : 565 , 1987 .

- 11- Birgerson L , Odland V : Early pregnancy termination with antiprogesterins : A comparative clinical study of RU 486 given in two dose regimens and epistone . *Fertility and Sterility* 48 : 565 ,1987 .
- 12- Bishop HE: Pelvic scoring for elective induction . *Obstet Gynecol* 24:266 , 1964 .
- 13- Borten M , : Use of combination prostaglandin F 2 α and hypertonic saline for mid- trimester abortion . *Prostaglandins* 12: 625 , 1976 .
- 14- Brindley BA , Sokal RJ : Induction and augmentation of labour . Basis and methods for current practice . *Obstet. Gynecol.* 43 : 730 , 1988 .
- 15- Buchan PC : Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia after induction of labor with oxytocin *Br Med J* 2 : 1255. 1979 .
- 16- Buchanan M , Yonekura ML . Induction of labor with prostaglandin E2 vaginal suppositories . *Obstet Gynecol* 63 : 664, 1984 .
- 17- Bugalho A , Bigue C , Almedia L , Bergstrain S : Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first-trimester pregnancy interruption . *Obstet Gynecol* 83 : 72 , 1994 .
- 18- Bugalho A , Bigue C , Machungo F : Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171 : 538 , 1994
- 19- Bygedeman M , Christensen NJ , Green K , Cheng S , Lundstrom V . Termination of early pregnancy future development . *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica suppl* 113 : 125 , 1983.
- 20- Burkman RT , Bell WR , Atienza MF , King TM . Coagulopathy with mid-trimester induced abortion . Association with hyperosmolar urea administration . *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 127 : 533 ,1977
- 21- Burnett JE : Preinduction scoring : An objective approach to induction of labor : *Obstet Gynecol* 28 : 479 , 1966 .
- 22- Cabrol D , Landesman R , Muller J , Uzan M, Sureau C , Saxena BB . Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (Indometacin) , *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157 : 422 , 1987 .
- 23- Calder AA , Embrey MP , Tait I . Ripening of the cervix with extra-amniotic prostaglandin E2 in viscous gel before induction of labor . *Br. J. Obstet. Gynecol.* 84 : 264, 1977 .
- 24- Chalmers I , Campbell H , Turnbull AC : Use of oxytocin and incidence of neonatal jaundice . *Br. Med. J.* 2: 116 , 1975 .
- 25- Chew WC , Swan IL : Influence of simultaneous low amniotomy and oxytocin infusion and other maternal factors on neonatal jaundice : A prospective study *Br. Med. J.* 1: 72 , 1972 .
- 26- Chibbar R , Miller FD , Mitchell BF : Oxytocin is synthesized in human fetal membranes . Abstract presented at 38th annual meeting of society for gynecological investigation , San Antonio , March , 1991 .
- 27- Clark KE , Myatt L : Prostaglandins and the reproductive cycle . In : Sciarra J. (ed) *Sciarra obstet. and gynecol.* Philadelphia , Harper & Row Publisher 1994 pp. 1-17 .
- 28- Cohen E , Ballard CA : Consumptive coagulopathy associated with intra-amniotic saline instillation and the effect of intravenous oxytocin . *obstetrics and gynecology.* 43: 300 ,1974 .

- 29- Cole RA , Howie PW , Mac Naughton MC : Elective induction of labor : A randomized prospective trial . *Lancet* i : 767 , 1975 .
- 30- Conrad JT , Ueland K : Reduction of the stretch modulus of human cervical tissue by prostaglandin E₂ . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126 : 218 , 1976 .
- 31- Cooke R : The mechanism of muscle contraction . *CRC Cr. Rev. Biochem.* 21 : 53, 1986 .
- 32- Copel JA , Cullen MT , Grannum PA , Hobbins JC : Invasive fetal assesment in the antepartum period . *Obstet. Gynecol. Clin. N Am* 17 : 201, 1990 .
- 33- Craft I : Amniotomy and oral prostaglandine E₂ titration for induction of labor . *Br. Med. J.* 2 : 191 , 1972 .
- 34- Craft I : Intraamniotic urea and prostaglandin E₂ for abortion . A clinical study to determine the efficacy of using a variable prostaglandin dosage . *Prostaglandins* . 4 : 755 , 1973 .
- 35- Cross WG , Pitkin RM : Laminaria as adjunct in induction of labor . *Obstet. Gynecol.* 51 : 606 , 1978 .
- 36- Cunningham FG : Normal labor and delivery the puerperium . In Licht J (ed) Williams Obstetrics, 19th edition , East Norwalk , Appleton & Lange , 1993 pp: 297-361
- 37- Danforth DN , Veis A , Breen M , Weinstein HG , Buckingham JC , Manalo P : The effect of pregnancy and labor on the human cervix : Changes in collagen glycoproteins and glycosaminoglycans . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120 : 641 , 1974 .
- 38- Darney PD : Preparations of cervix : Hydrophilic and prostaglandin dilators . *Clin. Obstet. Gynecol.* 13 : 43 , 1986 .
- 39- Davies DP , Gamersall R , Robertson R , Gray OP , Turnbull AC : Neonatal jaundice and maternal oxytocin infusion . *Br. Med. J.* 3 : 476 , 1973 .
- 40- Davis G : Mid-trimester abortion . *Lancet* ii : 1026 - 1027 , 1972 .
- 41- D'Souza SW , Black P , Mac Farlane I , Richards B : The effect of oxytocin in Induced labor on meonatal jaundice . *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 86 : 133 , 1979 .
- 42- Ekman G , Forman A , Marsal K , Ulmsten U : Intravaginal versus intracervical priming and induction of labor at term in patients with an unfavorable cervical state . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147 : 657 , 1983
- 43- Ekman G , Ulmsten U , Wingerub L : Intracervical application of prostaglandin E₂ gel with early intravenous infusion of oxytocin for induction of labor in woman with unripe cervix . *Arch Gyneco* , 51 : 2341 , 1983 .
- 44- Elatter TMA : Prostaglandins : physiology , biochemistry , pharmacology and clinical applications . *O. Pathol.* 7 : 239 , 1978 .
- 45- Elder MG : Intravaginal prostaglandins for cervical ripening and induction of labor , Egarter C , Husslein P . (eds) Prostaglandins for cervical ripening and / or induction of labor , Wien , Austria , p: 46 , 1988 .
- 46- Embrey MP : Management of labor proc. of the third study group of the RCOG (Hrsy , RW Beard , Brundenel P , Dunn P , Fairweather D) Royal college of obstetricians and gynecologists . London : 62 , 1975 .

- 47- Embrey MP , Mollison BG : The unfavorable cervix and induction of labor using a cervical balloon . *J. Obstet Gynaecol. Br. Common* 74 : 44, 1967 .
- 48- Fletcher H , Mc Coy DM , Mitchell S Frederick J : Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor - inducing agents . *Obstet. and Gynecol.* 83 : 244 , 1994 .
- 49- Friedman EA , Sachtleben MR , Wallace BA : Infant outcome following labor induction . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133: 718 , 1979 .
- 50- Fuchs AR , Fuchs F , Husslein P , Soloff MS : Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition . *Am. J. Obstet Gynecol.* 150 : 734 , 1984 .
- 51- Fuchs AR , Fuchs F , Soloff MS : Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus . *J. Clin Endocrinol. Metab.* 60 : 37 , 1985 .
- 52- Fuchs AR , Fuchs F , Huuslein P , SoloffMS , Fernström MJ . Oxytocin receptors and human parturition : A dual role of oxytocin in the initiation of labor . *Science* 215 : 1396 , 1982 .
- 53- Fuchs AR , Husslein P , Fuchs F : Oxytocin and the initiation of human parturition , II. stimulation of prostaglandin production in the human decidua by oxytocin . *Am. J. Obstet Gynecol.* 141 : 694 , 1981 .
- 54- Fuchs AR , Rasmussen AB , Rehnström J , Toth M : Prostaglandin F 2 α , oxytocin and uterin activation in hypertonic saline - induced abortions . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 150 : 27 , 1984
- 55- Gainer H , Alstein M , Whitnall MH , Wray S : The biosynthesis and secretion of oxytocin and vasopressin . In Knobil E , Neill J; (eds) : *The physiology of reproduction* . Vol II , Newyork , Raven , 1988 , P : 2265 .
- 56- Gedikoğlu V , İnan A , Bulgur M , Yücesoy I : Intraserivikal prostaglandin E2 jel uygulaması ile servikal olgunlaşma ve travay indüksiyonu : *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* , 8 : 46 , 1994 .
- 57- Gelişen O , Seçkin L Kurtaran U , Özbey B , Dölen I , Yıldırım M : Doğum eylemi indüksiyonunda intraserivikal prostaglandin E2 jel etkinliği . *Jinekoloji ve Obstetrikte Yeni Görüş ve Gelişmeler* . 4 (2) ; 131, 1993
- 58- Goeschen K , Dudenhausen JW : Praktisches vorgehen bei seltenen CTG befunden . *Geburths u Frauenheilk* 41 : 817 , 1981 .
- 59- Goldberg VJ , Ramwell PW : Role of prostaglandins in reproduction . *Physiol Rev* 55 : 325 , 1975 .
- 60- Gordon AJ , Calder AA . Estradiol applied locally to ripen unfavorable cervix . *Lancet* ii : 1319 , 1977 .
- 61- Gordon- Wright AP , Elder MG : Prostaglandin E2 tablets used intravaginally for the induction of labor . *Br. J. Obstet. Gynecol.* 86 : 32, 1979 .
- 62- Granstöm L, Ekman G , Ulmstein U : Myometrial activity after lokal application of prostaglandin E2 for cervical ripening and term labour induction . *Am. J. Obstet Gynecol.* 162 : 691, 1990 .
- 63- Graves GR , Bashett TF , Gray JL , Luther ER : The effect of vaginal administration of various doses of prostaglandin E2 gel on cervical ripening and induction of labor . *Am. J. Obstet Gynecol.* 151 , 2 : 178 , 1985 .
- 64- Gray HG , Mitchell R : Neonatal hyperbilirubinemia and oxytocin . *Lancet* ii : 1144 , 1974

- 65- Grimes D , Schulz FK : Morbidity and mortality from second trimester abortions . *J. Reprod. Med.* 30 : 505 . 1985
- 66- Gül T , Erden C : Prostaglandin E2 jel ile doğum indüksiyonu . *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 6 : 233 , 1992
- 67- Hall AK , Behrman HR : Prostaglandins : biosynthesis , metabolism and mechanism of cellular action (review) . In : Lee JB. (ed) *Comprehensive Endocrinology* . New York ,Elsevier. North-Holland 1980 .
- 68- Hansen HS : 15- hydroxy - prostaglandin dehydrogenase : A Review , *Prostaglandins* : 12 : 647 , 1976 .
- 69- Henshaw SK : Induced abortion : A world review . *International Family Planning Perspectives* 16 : 59, 1990 .
- 70- Herrman WL , Findler AM , Wyss R , Bishop P : Effects of the antiprogesterone RU - 486 in the early pregnancy and during the menstrual cycle . In : Baulieu EE , Segal SJ ,(eds) *The antiprogesterin steroid RU - 486 and human fertility control* . Plenum , New York , pp: 179 - 198, 1985 .
- 71- Hodan AA , Peralta J , Quiroga PJ , Gerbi EB : Dilatation and curettage for second - trimester abortion : *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 127 : 850 , 1977 .
- 72- Hoevels - Guerich H , Haferkorn L , Persigehl M , Hofstetter R , Von Bernuth G : Widening of cranial sutures after long-term prostaglandin E2 therapy in two newborn infants . *J Pediatrics* , July ,105-72, 1984 .
- 73- Huang KS, Wallner BP , Mattaliano RJ et al : Two human 35 kd inhibitors of phospholipase A2 are related to substrates of pp 60 v- src and of the epidermal growth factor receptor / kinase : *Cell* 46 : 191 ; 1986
- 74- Hulka JF , Chepko M : Vaginal prostaglandin E1 analogue (ONO - 802) to soften the cervix in the first trimester abortion . *Obstet. Gynecol.* , 69 : 57,1987 .
- 75- Huszar G : Physiology of the myometrium . In : Creasy R , Resnik R (eds) *Maternal - fetal medicine third edition* ,Philadelphia, WB Saunders company, 1994.pp:133-139 .
- 76- Huszar G , Roberts JR : Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labor : regulation at the cellular and molecular levels . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142 : 225 , 1981 .
- 77- Huszar GM , Walsh MP : Relationship between myometrial and cervical functions in pregnancy and labor . *Semin. Perinatol.* 15 : 97 ; 1991 .
- 78-İbrişim G , Uner M , Trak B , Erman O , Özgür K : Doğum eyleminde prostaglandinlerin etkinliği . *Kadın Doğum Dergisi* , 8: 233 , 1993 .
- 79- Jain JK , Mishell D : A comparasion of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy . *Eng. J. Med.* ; 331 : 290,1994 .
- 80- Johnson WL , Depp R , Hunter CA Jr : Comparasion of spontaneous , oxytocin - stimulated and hypertonic saline - induced labor by different methods of record analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 107 : 268 , 1970 .
- 81- Johnson IR , Macpherson MBA , Welch CC , Filstie GIM : A comparasion of lamical and prostaglandin E2 vaginal gel for cervical ripening before induction of labor . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151 : 604 , 1985 .

- 82- Jones SA , Brooks AN , Challis JRG : Steroids modulate corticotropin - releasing hormone production in human fetal membranes and plasenta ; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68 : 825 , 1989 .
- 83- Kadanalı S , Zor N , Bukam B , Kumtepe Y : Term gebelerde travay indüksiyonunda misoprostol ile oksitosin - prostaglandin E2 jel'in karşılaştırılması : *Kadın Doğum Dergisi* , 10: 133, 1994 .
- 84- Karaman A , Uran B : Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intra-amniyotik hipertonic NaCl solusyonu ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışma . *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 6 : 148 , 1992 .
- 85- Karim SMM , Ratnam SS , Ilancheran A 1977 . Menstrual induction with vaginal administration of 16,16 - dimethyl - trans - Δ^2 prostaglandin E1 methyl ester (ONO 802) ; *Prostaglandins* , 14 , 615,1977.
- 86- Karim SMM , Shorna SD : Oral administration of prostaglandin E2 for the induction and acceleration of labor . *J. Reprod. Med.* 9 : 346 ,1972 .
- 87- Karlık I , Kesim M , Ayan I , Ustaoglu M : Stürmaturasyonda intraservikal prostaglandin jel (Dinoprostone) uygulaması *Kadın Doğum Dergisi* , 8:1,17, 1992 .
- 88- Kayaalp O : Otokoidler *Tıbbi Farmakoloji . Cilt 2 . Ayyıldız Matbaası , Ankara , p ; 1413,1979 .*
- 89- Kazzi GM , Bottoms SF , Rosen MG : Efficacy and safety of laminaria digitata for preinduction cervical ripening of the cervix . *Obstet. Gynecol.* 60 : 440 , 1982 .
- 90- Keettel WC : Inducing labor by rupturing membranes . *Postgrad. Med.* 44 : 199 , 1968 .
- 91- Keirse MJNC : Prostaglandins in parturition . In : Keirse M , Anderson A , Gramenhorst J (eds):*Human Parturition , first edition The Hague,Netherland,Martinus Nijhoff, 1979 , p: 101.*
- 92- Keirse MJNC , Von Oppen AC : Preparing the cervix for induction of labor . In : Chalmers I , Enkin M , Keirse MJNC (eds) *Effective care in pregnancy and childbirth New York . Oxford Univercity Press , 1989 , p 988.*
- 93- Keirse MJNC , Turnbull AC : Prostaglandins in amniotic fluid during late pregnancy and labor . *J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth.* 80 : 970 , 1973 .
- 94- Kimya Y , Kutlu Ö , Bilgin T , Tufekçi M : İntraservikal prostaglandin E2 ve intravenous oksitosin infüzyonunun gebelerde travayı başlatmada etkinliğinin kıyaslanması . *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 7 : 103 ,1993 .
- 95- Kurt E , Polat G , Savan K : Birinci uluslararası jinekoloji ve obstetrik kongresi . *Abstrakt kitabı , p: 5 , 1995*
- 96- Lange AP , Niels JS , Westergaard JG , Skovgard B : Prelabor evaluation of inducibility . *Obstet. Gynecol.* 60 . 137 , 1982 .
- 97- Lange AP , Westergaard JG , Secher NJ , Skovgard I : Neonatal jaundice after labor induced or stimulated by prostaglandin E2 or oxytocin : *Lancet* 1: 991 , 1982 .
- 98- Laube DW , Zlatnik FJ , Pitkin RM : Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 intravaginal gel . *Obstet. Gynecol.* 68 : 54 , 1986 .
- 99- Lauressen HN , Wilson KH : Induction of labor in patients with missed abortion in utero with prostaglandin E2 suppositories . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127 : 609 , 1977.
- 100- Leake RD : Oxytocin in the initiation of labor . In Carsten ME , Miller JD (eds) : *Uterine function Molecular and Celluler Aspects . Newyork ,Plenum , 1990 , p: 361 .*

- 101-Lefebvre DL, Giaid A, Zingg HH : Expression of the oxytocin gene in rat placenta . *Endocrinology* 130 : 1185 , 1992 .
- 102- Lefebvre DL , Giaid A , Bennett H , Lariviere R , Zingg HH . Oxytocin gene expression in rat uterus . *Science* 256 : 1553 , 1992 .
- 103- Leiberman JR , Piura B , Chaim W , Cohen A : The cervical balloon method for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56 : 499 , 1977 .
- 104- Lichtenegger W Prostaglandin E2 intravenous versus oxytocin . In Hepp H, Schüssler B (eds) *Prostaglandin Gynaekologie und Geburtshilfe* , Berlin .Springer, New York , 1981,pp: 172-179 .
- 105- Lilienthal LM , Ward JP : Medical induction of labor . *J. Obstet Gynecol. Brit Coult* 317 , 1971.
- 106- Lingren L : The physiology and pathology of the cervix during labor. *Acta Obstet. Gynecol Scand Suppl.* 47 : 37 , 1968 .
- 107 - Lingren L . The influence of uterine motility upon cervical dilatation in labor . *Am J. Obstet. Gynecol.* 117 : 530 , 1973 .
- 108- Liston WA , Campbell AJ : Dangers of oxytocin induced labor to fetusus. *Br. Med. J.* 3 : 606 , 1974 .
- 109- Lundin - Schiller S , Mitchell MD : Renin increases human amnion cell prostaglandin E2 biosynthesis . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73 : 436 , 1991 .
- 110- Mac Kenzi : Prostaglandin induced abortion and the outcome of subsequent pregnancies: A prospective controlled study. *British medical Journal* 1: 240, 1977 .
- 111- Mac Kenzie LM , Embrey MP , Davies AJ , Guillebaud J : Very early abortion by prostaglandins . *Lancet* ii : 1223, 1978 .
- 112- Mac Kenzie , Hillier K , Embrey MP : Single extra-amniotic injection of prostaglandin E2 in viscous gel to induce mid-trimester abortion . *British Medical Journal* 1 : 240, 1975 .
- 113- Mac Kenzie , Sayers L , Bornar J , Hillier K : Coagulation changes during mid-trimester abortion induced with intra-amniotic prostaglandin E2 and hypertonic solutions . *Lancet* ii: 1066, 1975 .
- 114- Mac Kenzie LM , Word RA , Casey ML , Stull JT . Myozin light chain phosphorylation in human myometrial smooth muscle cells. *Am J. Physiol.* 258 : 92 , 1990 .
- 115- Mac Lemman AH , Green RC , Grant P , et al : Ripening of the human cervix and Induction of labor with intracervical purified porcine relaxin . *Obstet. Gynecol.* 68 : 598 , 1986
- 116- Margulies M , Campos - Perez G , Voto LS : Misoprostol to induce labor . *Lancet* , 339 : 64, 1992 .
- 117-Maymon R , Shulman A , Pomeranz M , et al : Uterine rupture at term pregnancy with the use of intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165 : 368 , 1991 .
- 118- Mc Coshen JA , Hoffman DR , Kredentser JV , Araneda C , Johnston JM : Fetal membranes regulating production , transport of prostaglandin E2 . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163 : 1632 , 1990
- 119- Mitchell MD : The regulation of decidual prostaglandin biosynthesis by growth factors, phorbol esters and calcium . *Biol. Reprod.* 44 : 871 , 1991 .
- 120- Mitchell MD , Flint APF , Bibby J et al . Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after the vaginal examination and amniotomy . *Br. Med. J.* 2 : 1183 , 1977 .

- 121- Montan S , Ekman G , Sjöberg N , Ulmsten U : Cervical priming and induction by intracervical application of prostaglandin E2 gel in term patients with preeclampsia and unfavorable cervical States *Obstet. Gynecol.* 20 : 57 , 1985
- 122- Morris C , Khan H , Sullivan MHF , Elder MG : Effects of platelet - activating factor on prostaglandin E2 production by intact fetal membranes , *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166 : 1228 , 1992 .
- 123- Mursch G , Kassowitz C , Artz W , Fröhlich H : Prostaglandins for termination of pregnancy in the second and third trimester . *Geburtsh und Frauenheilk* 48 : 893 , 1988 .
- 124- Newton M , Newton ER : *Complication of gynecologic and obstetrics management* . WB , Saunders Company , Philadelphia , pp : 208 , 1988
- 125- Niswander KR : Induction of labor . In: Sciarra Jhan J (ed) *Gynecology and Obstetrics* , Philadelphia , Harper and Row Publishers pp : 71-72 , 1985 .
- 126- Noah ML , De Coster JM , Frazer TJ : Preinduction cervical softening fifth endocervical prostaglandin E2 gel *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 66 : 3 , 1987 .
- 127- Norman JE , Thong KJ , Baird DT : Uterine contractility and induction of abortion in the early pregnancy by misoprostol and mifepristone . *Lancet* ; 338 : 1233 , 1991 .
- 128- Novy MJ , Liggins GC : Role of prostaglandins , prostacyclin and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition . *Semin. Perinatol.* 4 : 45 , 1980 .
- 129-Okazaki T. , Casey ML , Okita JR et al : Initiation of parturition : *Am. J. Obstet. Gynecol.* 139 : 373 , 1981 .
- 130- Okita JR , Mac Donald PC , Johnston JM : Mobilization of arachidonic acid from specific glycerophospholipids of human fetal membranes during early labor . *J. Biol. Chem.* 247 : 14029 , 1982 .
- 131- Outinen Y : The comparasion of three different formsot locally applied prostaglandin E2 in priming of unfavorable cervix and induction of labor. Presented at the XII. world congress of gynecology and obstetrics . Rio de Janerio , Brazil , October , 23-28(574) 1988 .
- 132- Peker A , Kesim M : Doğum eylemi indüksiyomunda prostaglandin E2 , oxytocin ve prostaglandin F 2α uygulaması . *Kadın Doğum Dergisi* . 3; 155,1989 .
- 133- Perryman D , Yeast J : Cervical ripening : A randomised study comparing prostaglandin E2 gel to prostaglandin E2 suppositories *Obstet. Gynecol.* 79:670 , 1991 .
- 134- Poulsen HK , Moller LK , Westergaard AG , Thomsen SG , Giersson RI : Open randomised comparasion of prostaglandin E2 given by intracervical gel or vagitory for preinduction cervical ripening and induction of labor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 70 : 549,1991 .
- 135- Prins R , Nelson D , Boston R : Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel *Am J Obstet. Gynecol.* 154 : 1275, 1986 .
- 136- Rabe T , Basse H , Thuro H , Kiesel L , Runnebaum B : Effect of prostaglandin E1 methyl analog misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe Frauesheilk* 7 : 324, 1987
- 137- Randell Bond G , Von Zee A : Overdosage of misoprostol in pregnancy *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171 : 561,1994 .
- 138- Rath W , Kuhn W : Cervical ripening and induction of labor by intracervical and extra-amniotic prostaglandine gel application in cases of intrauterin fetal death. *Int. J. Gyn. Obs.* 23 : 387, 1985 .

- 139- Ray DA , Garite TJ : Prostaglandin E2 for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term , *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166 : 836 , 1992 .
- 140- Rayburn WF : Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor : A critical analysis . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160 : 529 , 1989 .
- 141- Rayburn WF , Gosen R , Romadei C : Outpatient cervical ripening with prostaglandin E2 gel in uncomplicated postdate pregnancies . *Am. J. Obstet. Gynecol.* , 158: 1417, 1985 .
- 142- Reddi K , Kambaran SR , Normon RJ , Joubert SM , Philpott RH : Abnormal concentrations of prostaglandins in amniotic fluid during delayed labour in multigravid patients . *Br. J. Obstet. Gynecol.* 91 : 781 , 1984
- 143- Resnik R : Postterm pregnancy . In : Creasy R, Resnik R (eds) *Maternal Fetal Medicine* , Philadelphia , WB Saunders Company , 1989 ; pp: 505-509 .
- 144-Riemer RK , Goldfien AC , Goldfien A , Roberts JM : Rabbit uterin oxytocin receptors and in vitro contractile response : Abrupt changes at term and the role of eicosanoids . *Endocrinology* 119 : 669 , 1986 .
- 145- Romero R , La Freniere D , Hobbins JC , Mitchell MD : A product from human decidua inhibits prostaglandin production by human amnion . *Prostaglandins Leukotrienes Med* 30 : 29 , 1987 .
- 146- Rosenberg LS , Tejani NA , Varanasi M , et al: Preinduction ripening of the cervix with laminaria in the nulliparous patient . *J. Reprod. Med.* 25: 60 , 1980
- 147- Rudland A , Ballard C . Vaginal prostaglandin E2 for missed abortion and intrauterin fetal death . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128 : 503 , 1977.
- 148- Roux JF , Mofid M , Moss PL , Dmytrus C : Effect of elective induction of labor with prostaglandin F 2 α and E2 and oxytocin on uterine contraction and relaxation , *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127 : 718 , 1977 .
- 149- Quinn MA , Murphy AJ : Fetal death following extra-amniotic prostaglandin gel : Report of two cases . *Br. J. Obstet. Gynecol.* 88 : 650 , 1981 .
- 150- Sanchez - Ramos L , MD, Kaunitz : Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin : A randomised trial . *Obstet. Gynecol.* 81 : 332, 1993 .
- 151- Sanchez-Ramos L , Kaunitz AM , Connor P : Hygroscopic cervical dilatation of the cervix. A comparasion with prostaglandin E2 gel. *J. Reprod. Med.* 37 ; 355, 1992 .
- 152-Scherey P , Sherman DJ , Ariely S , et al : Ripening the highly unfavorable cervix with extra-amniotic saline instillation or vaginal prostaglandin E2 application . *Obstet. Gynecol.* 73 : 938 , 1989
- 153- Schrey MP , Monaghan H , Holt JR : Interaction of paracrine factors during labor : Interleukin - 1 β causes amplification of decidua cell prostaglandin F 2 α production in response to bradykinin and epidermal growth factor , prostaglandins , leukotriens , essential fatty acids . 45 : 137 , 1992 .
- 154- Schulman H , Farmokides G . Role of the unfavorable cervix in the induction of labor . *Clinical Obstet. and Gynecol.* 30 : 50 , 1987 .
- 155- Shepherd JH , Knuppel RA : The role of prostaglandins in ripening the cervix and inducing labor . *Clin. Perinatol.* 8 . 49 , 1981 .
- 156- Sims DG , Neligan GA : Factors affecting the increasing incidance of severe nonhemolitic neonatal jaundice . *Br. J. Obstet. Gynecol.* 82 : 863 , 1975 .

- 157- Sjöberg N , Astedt B : *A pocket book of obstetrics and gynecology* The parthenon publishing group , Cornforth , 1989
- 158- Soloff MS , Alexandrova M , Fernström MJ : *Oxytocin receptors : Triggers for parturition and lactation* . *Science* 204 : 1313 , 1979 .
- 159- Stander RW , Flessa HC , Gueck H , Kisker C : *Changes in maternal coagulation factors after intra-amniotic injection of hypertonic saline* *Obstetrics and Gynecology* 37 : 660, 1971 .
- 160- Steiner H , Weitzel R , Zahradnik H . *Vergleichende untersuchungen zwischen geburtseinleitungen mit prostaglandin und orastin* . *Geburtsh Frauenheilk* 36: 773 , 1976 .
- 161- Stubblefield PG : *Surgical techniques of uterin evacuation in first and second trimester abortion* . *Clin. Obstet. Gynecol.* 13 : 53 , 1986
- 162- Stys SJ , Clewel WH , Meschia G : *Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity* . *Am. J. Obstet Gynecol.* 130 : 414,1978 .
- 163-Tatum HJ : *Therapeutic induced abortion* . In : Pernoll ML (ed) : *Current obstetrics and gynecologic diagnosis and treatment* . Kansas City, Appleton and Lange 1991 , p: 686 .
- 164- Thorp JA , Boylan PC , Parisi VM , Hesline : *Effects of high dose oxytocin augmentation on umbilical cord blood gas values in primigravid women* . *Am J Obstet Gynecol.* 159 : 670 . 1988.
- 165- Tromans PM , Beazley JM , Shenovda PI : *Comparative study of estradiol and prostaglandin E2 vaginal gel for ripening the unfavorable cervix before induction of labor* . *Br. Med. J.* 282 : 679 , 1981
- 166 - Turnbull AC , Anderson ABM : *Intravenous oxytocin infusion* : *Obstet Gynecol* , 75 : 24 , 1968 .
- 167- Tylleskar J , Finnstrom O , Leijon I , et al : *Spontaneous labor and elective induction - A prospective randomised study, effects on mother and fetus* . *Acta Obstet Gynecol Scand.* 58 : 513 , 1979 .
- 168- Uldbyerg N , Ekman G , Malmstrem A et al : *Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin E2 in pregnancy* . *Lancet* 1 : 267 , 1981 .
- 169-Ulmsten U : *Aspects on ripening of the cervix and induction of labor by intracervical application of prostaglandin E2 in viscous gel* *Acta Obstet Gynecol. Scand. Suppl.* 84 : 5 , 1979 .
- 170- Ulmsten U , Ekman G , Wingerup L : *Intracervical application of prostaglandin E2 gel Combined with early intravenous infusion of oxytocin for induction of term labor in women with unripened Cervix* . *Arch Gynecol.* 234 : 61 , 1983
- 171- Ulmsten U , Ueland K : *The forces of labor . Uterin contractions and resistance of the cervix* . *Clin. Obstet. Gynecol.* 26 : 1, 1983
- 172- Ulmsten U , Wingerup L , Anderson KE : *Comparison of prostaglandin E2 and intravenous oxytocin for induction of labor* . *Obstet. Gynecol.* 54 : 581 , 1979.
- 173- Valentine BM : *Intravenous oxytocin and oral prostaglandin E2 for the ripening of the unfavorable cervix* . *Br. J. Obstet Gynecol.* 84 : 846,1977
- 174- Van der Veyyer IB , Moise KJ : *Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy* , *Obstet. Gynecol. Survey* 48 : 493 , 1993 .
- 175- Verhoeff A , Garfield RE : *Ultrastructure of the myometrium and the role of gap junctions in myometrial function* . In : Huszar G (ed) . *The physiology and biochemistry of the uterus in pregnancy and labor* . Boca Raton , FL , CRC , 1986 .

- 176- Vorherr H : Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. *Evaluation of fetoplasental function : Management of the postgravida* . Am. J. Obstet. Gynecol. 123: 67, 1975
- 177- Wilson PD : A Comparasion of four methods of ripening the unfavorable cervix . Br. J. Obstet. Gynecol. 85. 941, 1978..
- 178- Wiquist I , Norström A , Wiquist N Induction of labor by intracervical prostaglandin E2 in viscous gel. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 65. 485, 1986
- 179- Yudkin P , Frumar AM , Anderson ABM , Turnbull AC : A retrospective study of induction of labor . Br. J. Obstet. Gynecol. 86 : 257, 1979.
- 180- Zanini A , Ghidini A , Norchi S . Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 gel . *Intracervical Versus Intravaginal Route.* Obstet. Gynecol. 76 : 681, 1990