

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

VALETAMAT BROMÜR' ÜN (EPİDOSİN) DOĞUMU HIZLANDIRMADA ETKİSİ:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇİFT KÖR BİR ÇALIŞMA

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. GÜRKAN KIRAN

DR. BÜLENT KÖSTÜ
UZMANLIK TEZİ
KAHRAMANMARAŞ/ 2008

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık hayatımda ve tezin yapılması aşamasında desteklerinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. Gürkan Kıran' a teşekkür ederim.

Yine uzmanlık eğitimimi sağlayan ve katkılarını esirgemeyen diğer değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ayhan Coşkun, Yrd. Doç. Dr. Hakan Kıran ve Yrd. Doç. Dr. Deniz Cemgil Arıkan' a teşekkür ederim.

Tez hazırlanmasında yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Ali Çetinkaya' ya teşekkür ederim.

Yardımlaşma ve dayanışma içinde beş yıl beraber çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim sırasında da bana destek olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin büyük kısmını onun yardımlarıyla geçirdiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin sonunda ve tez yazım aşamasında aramıza gelen ve hayatıma renk katan biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Bülent KÖSTÜ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Uterus anatomi ve histolojisi.....	2
2.2. Doğum.....	2
2.2.1. Doğumun uterin fazları.....	4
2.2.2. Doğum eyleminin (Faz- 2) evreleri.....	6
2.2.2.1. Latent Faz.....	8
2.2.2.2. Aktif Faz.....	8
2.3. Doğum indüksiyonu.....	9
2.3.1. Elektif doğum indüksiyonu.....	9
2.3.2. Endikasyonlu doğum indüksiyonu.....	9
2.3.3. Preindüksiyon servikal değerlendirme.....	9
2.3.4. Servikal olgunlaşma ve indüksiyon için kullanılan ilaçlar.....	10
2.3.4.1. Prostaglandin E2 (Dinoproston).....	10
2.3.4.2. Prostaglandin E1 (Misoprostol).....	10
2.3.4.3. Oksitosin.....	12
2.3.5. Mekanik Teknikler.....	13
2.3.5.1. Transservikal kateter.....	13
2.3.5.2. Membran stripping.....	13
2.3.5.3. Ekstraamniyotik salin infüzyonu.....	13
2.3.5.4. Hidropik servikal dilatatörler.....	14
2.3.5.5. Amniyotomi.....	15
2.3.5.6. Akupunktur.....	15

2.3.6. Servikal dilatasyona yardımcı olan diğer farmakolojik ajanlar.....	15
2.4. Kolinerjik sistem ve antikolinerjik (parasempatolitik) ilaçlar.....	17
2.4.1. Belladon alkaloidleri.....	18
2.4.2. Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları	18
2.4.3. Kuarterner amin türevleri.....	18
2.4.4. Selektif etkili antikolinerjikler.....	18
2.4.5. Santral etkili antikolinerjikler.....	18
2.4.6. Antikolinerjik ilaçların etkileri.....	18
2.4.7. Valetamat Bromür.....	20
3. MATERYAL METOD.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	30
7. KAYNAKLAR.....	31

TABLO LİSTESİ

Tablo- 1	Doğum eyleminin evreleri.....	6
Tablo- 2	Aktif faz patolojileri.....	8
Tablo- 3	Bishop skarlama sistemi.....	10
Tablo- 4	Oksitosin ile indüksiyon rejimleri.....	13
Tablo- 5	Antikolinerjik ilaçlar.....	17
Tablo- 6	Aktif faz süresini etkileyebilen parametrelerin gruplarda dağılımı.....	24
Tablo- 7	İki grubun tedaviye başladıktan sonraki aktif faz süreleri.....	25
Tablo- 8	Doğum sonrası değerlendirme.....	25
Tablo- 9	Bishop skoru düşük ve yüksek olan gebelerde aktif faz süreleri.....	25
Tablo- 10	Gruplarda görülen yan etkiler.....	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil- 1	Doğumda uterusun aktif ve pasif olan üst ve alt kısımları	3
Şekil- 2	Doğumun uterin fazları	5
Şekil- 3	Doğumda evre- 1' in fazları	7

KISALTMALAR

cm	Santimetre
dk	Dakika
hf	Hafta
C/S	Sezaryen
PGE2	Prostaglandin E2
μ g	Mikrogram
mg	Miligram
mU	Miliünite
IM	İntramüsküler
gr	Gram
IV	İntravenöz
dl	Desilitre
NS	İstatistiksel olarak anlamlı değil
sa	Saat

ÖZET

Amaç: Valetamat bromür' ün doğum süresine etkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde vaginal doğum yapan toplam 62 term gebe çalışmaya alındı. Gebeler aktif fazın başında (servikal dilatasyon 3- 5 cm), valetamat bromür 8 mg/ml (Epidosin, Dr. F. Frik) ve plasebo (% 0.9 NaCL, 1 ml) verilmek üzere hastalar 2 gruba randomize edildi. Uygulamada ilaçlar, 1 saat arayla 3 kez verildi. Gebelerde aktif faz başlangıcından doğumun 2. evresine kadarki süreler karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Ortalama yaş, ortalama gebelik haftası, ortalama membran ruptür zamanı, ortalama dilatasyon, ortalama efasman, ortalama Bishop skoru, ortalama doğum kiloları, induksiyon verilen hasta sayıları her iki grup arasında benzerdi. İki grubun tedaviye başladıktan sonraki aktif faz süreleri sırasıyla 225 dk. ve 219 dk. olarak benzer saptandı. Yan etkilerden sadece yüzde kızarmada istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p= 0.04$).

Yorum: Valetamat bromür' ün doğumun aktif fazının süresine etkisi saptanmadı. Doğumun aktif faz süresine etki eden asıl faktörlerin induksiyon ve Bishop skoru olduğu belirlendi. Preparatın doğum sürecine etkisini ortaya koyacak yeni çalışmalar görülmeden, travaydaki hastalara gereksiz yere uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Valetamat bromür, doğum süresi, aktif faz.

Effect of Valethamate Bromide in Acceleration of Labor: a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

ABSTRACT

Objective: To determine the effect of valethamate bromide on the duration of labor.

Materials and Methods: A total of 62 women with term pregnancies admitted to our clinic for vaginal delivery were included in the study. Patients were randomized to receive intramuscularly either 8 mg/ml valethamate bromide (Epidosin, Dr. F. Frik) (n= 30) or a similar amount of placebo (1 ml 0.9% NaCl) (n= 32) at the beginning of the active phase (i.e. cervical dilatation 3- 5cm) of labor. The medications were given at hourly intervals for a total of three doses. The time elapsed until the second stage of labor were measured.

Results: Patient characteristics including age, gestational age, the time of membrane rupture, cervical dilatation and effacement, Bishop scores, birth weights, number of women in whom labor was induced were similar between the groups. Duration of the active phases were 225 min. and 219 min in group 1 and 2, respectively. There was no statistically significant differences in the incidences of the side effects except for flushing (p= 0.04).

Conclusion: There was no effect of valethamate bromide on the duration of the active phase. Main factors effecting labor duration were induction and Bishop score. One should avoid to give valethamate bromide to the patient in travail before the results of the studies demonstrate the positive effect of this drug on labor.

Key Words: Valethamate bromide, labor duration, active phase.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrısız ve kısa süreli doğum hem gebeler, hem de doktorlar tarafından arzulanan bir durumdur. Travayın uzaması hasta ve doktor için bir stres nedeni olmaktadır. Bu nedenle travayın kısaltılması ve doğum sürecinin tamamlanması için çeşitli indüksiyon yöntemleri uygulanmaktadır.

Bir indüksiyon yöntemi olmadıkları halde, travay sırasında servikal dilatasyon ve efasmana katkıda bulunmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar içinde ülkemizde en sık kullanılanı bir antikolinergik ve spazmolitik olan Valetamat Bromür'dür (1). Ancak bu preparatın etkinliğini değerlendirmek için yapılmış az sayıda çalışma vardır ve olanların da sonuçları çelişkilidir. Aynı zamanda preparatın bu amaçla kullanımıyla ilgili referans kitaplarda da bir bilgi bulunmaması dikkat çekici bir durumdur.

Biz, ülkemizde de sıklıkla kullanılan bu ilacın doğum üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla plasebo kontrollü prospektif bir çalışma planlayarak, bu konuda literatüre katkı sağlamak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus anatomi ve histolojisi:

Uterus; fundus, korpus, istmus ve serviks bölümlerinden oluşmaktadır.

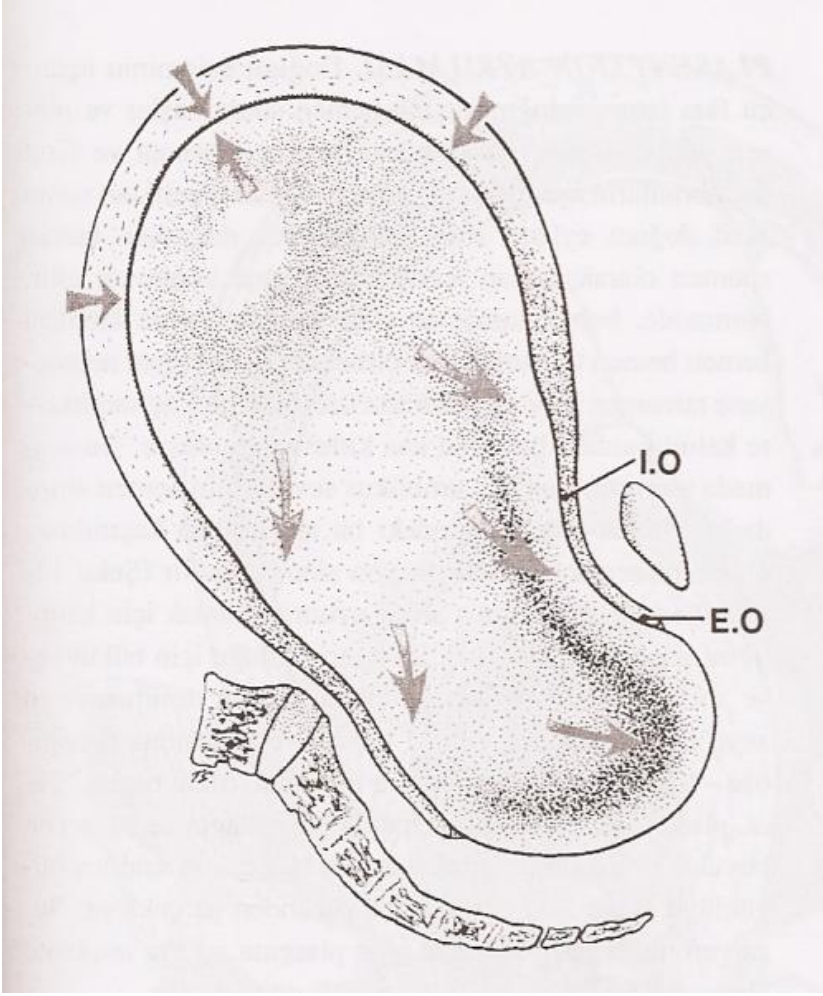
Korpus uteri; endometriyum, myometriyum ve serozadan oluşmaktadır. Uterusun en geniş bölümüdür. Myometriyum; korpusun, dolayısıyla uterusun major kısmını oluşturmaktadır. Myometriyal doku miktarı korpustan servikse doğru ilerledikçe azalmaktadır. Servikte sadece % 10 oranda düz kas dokusu bulunmaktadır (2).

Serviks uterusun en alt kısmıdır. Yapısında hücresel yapılar da bulunmakla birlikte büyük kısmını bağ dokusu oluşturmaktadır. Bağ dokusunu oluşturan ekstraselüler matriks esas olarak kollajenden oluşmaktadır. Kollajenin % 70'i tip III, % 30' u tip I' dir. Ekstrasellüler matriksi oluşturan diğer bağ dokusu yapıları elastin ve proteoglikandır. Hücresel elemanlar arasında fibroblast, düz kas, epitel ve kan hücreleri bulunmaktadır (3).

Gebe olmayan uterus ortalama 70 gr. ağırlığında, 10 ml hacme sahip sert bir organdır. Gebelik boyunca uterus; fetus, plasenta ve amniyon sıvısını içinde barındırabilecek yeterlilikte musküler bir yapıya dönüşür. Ortalama olarak 1100 gr. ağırlığa ulaşır. Uterustaki bu genişleme asıl olarak fundusta gerçekleşir. Uterusta gebelik boyunca olan bu büyüme, düz kas hipertrofisi şeklinde gerçekleşmektedir. Bu etki ilk aylarda esas olarak östrojen etkisi ile olurken, sonraki aylarda kas gerilmesine sekonder olarak meydana gelmektedir.

2.2. Doğum:

Doğum eylemi sırasında uterus iki farklı bölüme dönüşür. Üst kısmı aktif iken alt kısmı pasif durumdadır. Bu durum, doğumun aşağı doğru ilerlemesine neden olmaktadır. Aktif olan üst kısım kontrakte olmakta, kısalmakta, kalınlaşmakta ve sertleşmektedir. Pasif olan alt kısım incelmekte (efasman), uzamakta ve açılmaktadır (dilatasyon) (Şekil- 1). Doğum eyleminin başlamasından önce servikte olan olgunlaşma (yumuşama vb.) serviksin efasman ve dilatasyonu kolaylaştırmaktadır.



Şekil- 1: Doğumda uterusun aktif ve pasif olan üst ve alt kısımları.

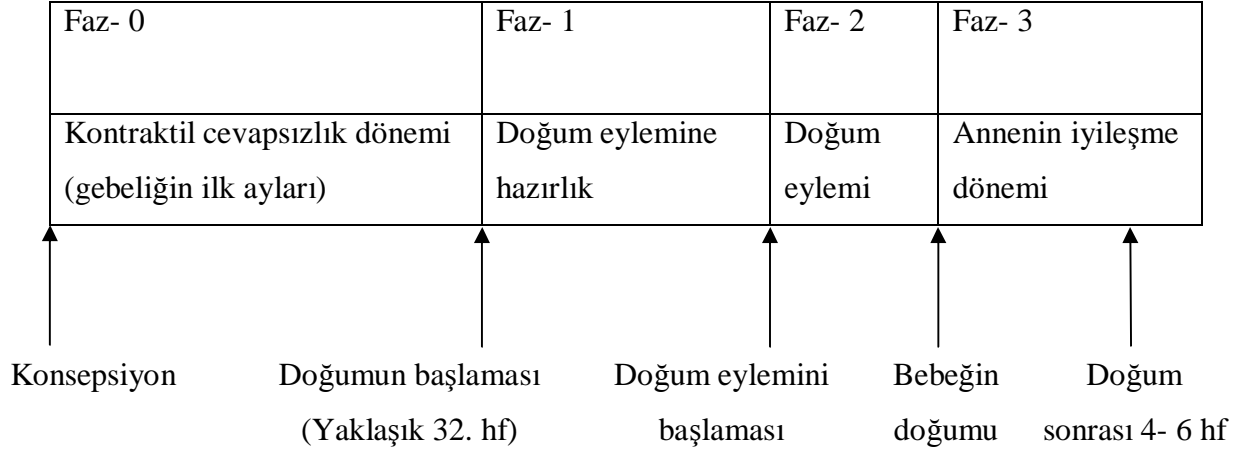
* William Doğum Bilgisi' den alınmıştır (4).

Doğum için gerekli kontraksiyonlar aralıktır ve genellikle yeterli kontraksiyon ortalama olarak 10 dakikada 3 kez gelir, 1 dakika sürer. Uterin hiperstimülasyon; 10 dk. içinde 5' ten fazla kontraksiyon varlığı, kontraksiyonların 2 dk.dan uzun sürmesi, kontraksiyonlar arası sürenin 1 dk.nın altında olması olarak tarif edilmektedir.

Burada dilatasyon ve efasman paterni primipar ve multiparlarda bir miktar farklılık gösterir. Multiparlarda dilatasyon daha kolay olurken, primiparlarda dilatasyon belirgin efasman sağlandıktan sonra gerçekleşir. Bazı doğumlarda dilatasyon, ancak tam efasman sağlandıktan sonra gerçekleşmektedir.

2.2.1. Doğumun uterin fazları:

Doğum bebeğin dünyaya gelmesi ile ilgili bütün süreçleri içermektedir. Bu kapsamda, uterus ve servikte fizyolojik değişikliklerle de birbirinden ayrılan 4 fazdan oluşmaktadır (Şekil- 2).



Şekil- 2: Doğumun uterin fazları

* William Doğum Bilgisi' den alınmıştır (5).

Faz- 0: Başlangıç dönemidir ve myometriyal sessizlik fazıdır. Myometriyumda mekanik ve kimyasal uyarılara karşı kontraktıl paralizi vardır. Yaklaşık olarak 32- 34. haftaya kadar sürmektedir.

Faz- 1: Doğuma hazırlık dönemidir. Ortalama olarak 32- 34. haftadan doğuma kadar geçen süredir. Uterin uyanma ve aktivasyon olarak da adlandırılmaktadır. Uterusta doğuma hazırlık için bir dizi değişiklikler gerçekleşir. Myometriyumda yanıtızlığın ortadan kalkması ve serviksin yumuşayıp silinmesi gibi doğuma hazırlık için uterusta gerçekleşmesi gereken birçok değişiklik bu dönemde meydana gelir.

Faz- 2: Aktif doğumun gerçekleştiği evredir.

Faz- 3: Annenin iyileşme dönemidir. Uterin involüsyon gibi gebelikte oluşan değişikliklerin geriye döndüğü süreçleri kapsar. Doğumdan sonra yaklaşık 4- 6 haftalık süreci kapsar.

2.2.2. Doğum eyleminin (Faz- 2) evreleri:

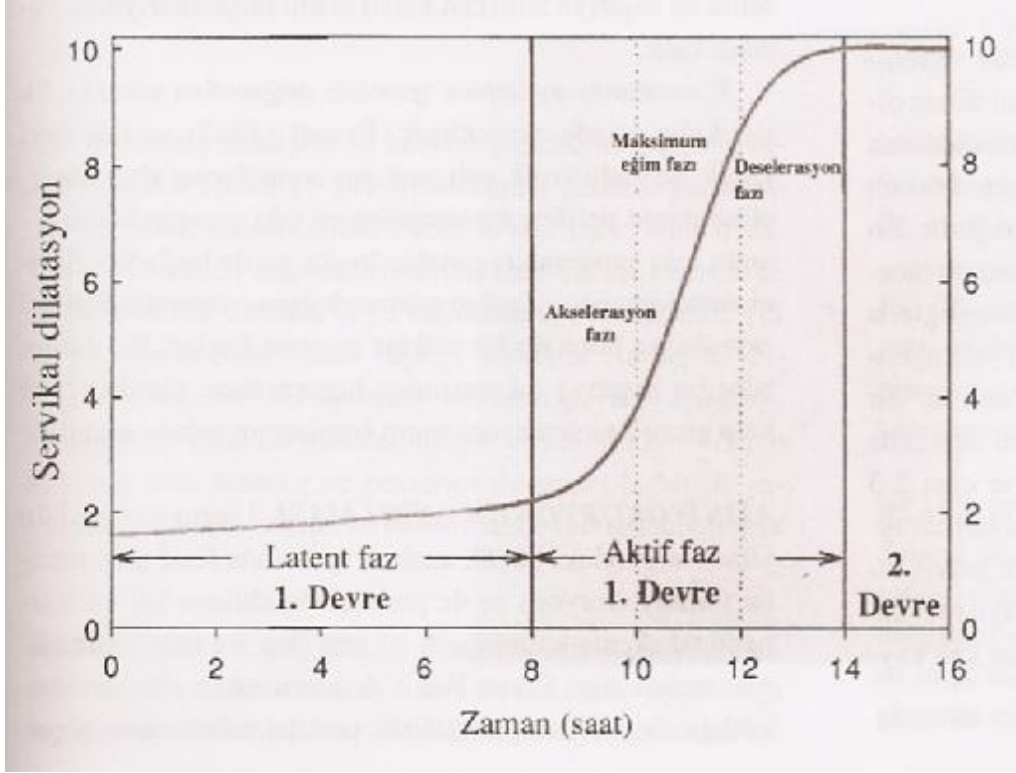
Doğum eyleminin üç fazı vardır (Tablo- 1).

Tablo- 1: Doğum eyleminin evreleri

Evre	Zamana göre tanım
Evre- 1	Servikal dilatasyon 0- 10 cm
• Latent faz	• 0- 3 cm
• Aktif faz	• 4- 10 cm*
Evre- 2	Servikal dilatasyon 10 cm- bebeğin doğumu
Evre- 3	Bebeğin doğumu- plasentanın doğumu

* Aktif fazın başlangıcı için belirtilen 4 cm sınırı genel kabul edilen değerdir. Kişilere göre farklılık gösterebilir.

Evre- 1: Servikal dilatasyonun başlaması ile başlar ve fetal başın geçebileceği yeterli derecede açıklığa (10 cm) ulaşıldığında sona erer. Yeterli kontraksiyonlar sayesinde servikal efasman ve dilatasyonun olduğu evredir. Doğum eylemi sırasında gözlenen servikal dilatasyon paterni 1978 yılında Friedman tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Buna göre doğum eylemi latent ve aktif faz olmak iki bölümde incelenir. Aktif faz da kendi içinde akselerasyon, maksimum eğim ve deselerasyon fazı olarak 3 bölüme ayrılır (Şekil- 3) (6).



Şekil- 3: Doğumda evre- 1' in fazları.

* William Doğum Bilgisi' den alınmıştır (4).

Evre- 2: Serviksin dilatasyonu tamamlandığında başlar ve fetusun doğması ile sonlanır. Fetusun dışarı çıktığı evredir.

Evre- 3: Fetusun doğumu ile başlar ve plasenta ve membranların doğması ile sonlanır. Plasentanın ayrılma ve doğma evresidir.

2.2.2.1. Latent Faz:

Friedman tarafından latent fazın başlangıcı, annenin düzenli kontraksiyon hissettiği zaman olarak tarif edilmektedir (7). Bu dönemde yavaş bir servikal efasman ve dilatasyon görülür. Bu fazdaki gebelerin % 85' i aktif doğum eylemine geçerler. Yaklaşık % 15' inde ise kontraksiyonlar durmaktadır. Servikal açıklık 3- 4 cm olduğunda genellikle aktif faza geçilmektedir (8).

2.2.2.2. Aktif Faz:

Literatürde genellikle 3- 4 cm servikal dilatasyon ve yeterli kontraksiyon varlığında hastalar aktif fazda olarak kabul edilmektedir (9).

Doğumun aktif fazında gözlenen servikal dilatasyon ilerleme hızları yine Friedman tarafından belirlenmiştir. Friedman, servikal dilatasyon hızını nulliparlarda >1.2 cm/sa, multiparlarda >1.5 cm/ sa olarak saptamış ve ortalama aktif faz süresini 4.9 sa olarak bildirmiştir (3). Sonuç olarak servikal açıklık 4 cm olan aktif fazdaki bir kişide 10 cm açıklığa kabaca 4 saatte ulaşılmaktadır.

Ancak aktif faz anomalileri sık olarak görülmektedir. Nulliparlarda % 25, multiparlarda % 15 oranında aktif faz anomalisi bildirilmektedir (10). Aktif faz anomalileri uzama ve durma olarak belirtilmektedir (Tablo- 2).

Tablo- 2: Aktif faz patolojileri

Aktif faz	Ortalama süre (cm/sa)	Uzama patolojisi	Durma patolojisi
Nullipar	Dilatasyon > 1.2 cm/sa	Dilatasyon: < 1.2 cm/sa İniş: < 1.0 cm/sa	Dilatasyon: 2 saat süreyle olmaması İniş: 1 saat süreyle olmaması
Multipar	Dilatasyon > 1.5 cm/sa	Dilatasyon: < 1.5 cm/sa İniş: < 2.0 cm/sa	Dilatasyon: 2 saat süreyle olmaması İniş: 1 saat süreyle olmaması

Aktif fazda uzama: Nulliparlarda dilatasyonun 1.2 cm/sa ve inişin 1.0 cm/sa; multiparlarda dilatasyonun 1.5 cm/sa ve inişin 2 cm/sa altında olmasıdır.

Aktif fazda durma: Nullipar ve multiparlarda 2 sa süreyle dilatasyon, 1 sa süreyle inişin olmamasıdır.

2.3. Doğum indüksiyonu

2.3.1. Elektif doğum indüksiyonu:

Doğum sürecinin hızlandırılması için genellikle, hem hastalardan gelen talep, hem de doktorların bu konuda istekli olması nedeniyle uygulanmaktadır. Ancak bu iki durum da elektif indüksiyon için endikasyon oluşturmaz. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG); hastanın hastaneye uzak olması, fiziko-sosyal endikasyonlar gibi bazı özel durumlar haricinde elektif indüksiyonu önermemektedir (11). Bunun en önemli nedeni doğum indüksiyonu nedeniyle özellikle nulliparlarda C/S oranlarında artış olmasıdır. Le Ray ve ark. elektif indüksiyonun C/S riskini 2- 3 kat arttırdığını göstermişler ve bu artışın serviksi uygun olmayan Bishop skoru düşük hastalarda daha fazla olduğunu saptamışlardır (12).

Bunun gibi bazı nedenlerle elektif indüksiyon rutin bir uygulama olmamalı ve bütün riskler değerlendirildikten sonra fayda-zarar hesabı yapılarak uygulanmalıdır.

2.3.2. Endikasyonlu doğum indüksiyonu:

Gebeliğin sonlandırılmasının fetus ve anne sağlığı için gerekli olduğu durumlarda yapılır. ACOG indüksiyon endikasyonları için kesin bir sınırın olmadığını belirtmektedir. Maternal ve fetal durum, gestasyonel hafta, servikal durum ve diğer faktörler hesaba katılarak uygulanmaktadır. Ablasyo plasenta, koryoamniyonit, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, erken membran ruptürü, postterm gebelik, maternal bazı hastalıklar (diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik hipertansiyon gibi), fetal bazı durumlar (ileri düzeyde gelişme geriliği, izoimmünizasyon), preeklampsi ve eklampsi indüksiyon için endikasyon oluşturabilen durumlardır (11). Geçirilmiş uterin klasik insizyon, komplet plasenta previa, vaza previa, makrozomi, fetal distres, umbilikal kord prolapsusu, transvers duruş indüksiyonun kontrendike olduğu durumlardır.

2.3.3. Preindüksiyon servikal değerlendirme:

İndüksiyonda önemli bir sorun indüksiyon başarısızlığıdır. Bishop 1964' te, servikal olgunlaşma ve indüksiyon başarısını göstermek için bir skorlama tarif etmiştir (13). Bu skorlama sadece dijital muayeneye göre yapılmaktadır. Muayenede servikal dilatasyon, efasman, seviye, pozisyon ve yumuşaklık değerlendirilir. Her parametre için 0- 3 arasında puanlama yapılır (Tablo- 3).

Tablo- 3: Bishop skorumlama sistemi

Skor	0	1	2	3
Prezente olan bölümün seviyesi	-3	-2	-1/0	1
Servikal dilatasyon	Kapalı	1- 2 cm	3- 4 cm	≥ 5 cm
Servikal efasman	% 0- 40	% 40- 60	% 60- 80	≥ % 80
Servikal yumuşaklık	Sert	Orta	Yumuşak	
Servikal pozisyon	Posterior	Orta	Anterior	

Son yıllarda servikal uzunluk ölçümü indüksiyon başarısını göstermede değerlendirilmektedir. Pandis ve ark. yaptıkları çalışmalarında servikal uzunluk arttıkça vaginal doğum başarısının azaldığını göstermişlerdir (14). Bishop skorundaki parametrelere servikal uzunluk ölçümünü ilave eden yeni skorlamalar tanımlanmıştır (Bishop skorlamasının Calder modifikasyonu) (15).

Bishop skoru 9 ve üzeri olan gebelerde indüksiyonda başarı oranı oldukça yüksek olup, indüksiyon başarısızlığı enderdir. Skor 6' nın altında olduğunda indüksiyon başarısı azalmaktadır. Dördün altındaki skorlarda indüksiyon öncesinde servikal olgunlaştırıcılar uygulanması önerilmektedir.

2.3.4. Servikal olgunlaşma ve indüksiyon için kullanılan farmakolojik ajanlar

2.3.4.1. Prostoglandin E2 (Dinoproston)

Dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Aplikatörlerle intraservikal, intravaginal veya oral olarak uygulanmaktadır. Yirmisekiz çalışmada (3764 hasta) intraservikal ve 29 çalışmada (3881 hasta) intravaginal PGE2 ile plasebonun karşılaştırılmasında, PGE2 uygulamasının Bishop skorunu iyileştirdiği ve doğum süresini kısalttığı, hiperstimülasyonda artışa yol açmadığı ve C/S oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir (16). PGE2 nin yavaş salımlı vaginal uygulanan formu vardır (10 mg dinoproston, Propess ovül, Vitalis). Diğer şekillere üstünlüğü, uygulama sırasında hiperstimülasyon gerçekleştiği takdirde rezervuar kısmın çıkartılabilmesidir.

PGE2 Bishop skoru 4' ün altında olan hastalara uygulanmalıdır. ACOG ilacın fetal kalp monitörizasyonu yapılarak verilmesini önermiştir (17). Yan etki olarak % 1- 5 vakada uterin taşisistol bildirilmektedir.

2.3.4.2. Prostoglandin E1- Misoprostol

Misoprostol Amerika Birleşik Devletleri' nde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration- FDA) tarafından peptik ülser tedavisinde lisanslandırılmış bir üründür. Ancak servikal olgunlaştırıcı ve doğum indüksiyon yöntemi olarak dünyada yaygın

bir şekilde kullanılmaktadır. Uterus için güçlü kontraksiyon yapıcı etkisi vardır. Üretici firma bu endikasyonla lisans başvurusu yapmamıştır. Sadece 100 ve 200 µg dozlarda preparatları vardır. Bu nedenle daha küçük dozlarda kullanım için preparatlar bölünmekte, bu durum da doğru doz uygulamasını zorlaştırmaktadır. Ancak son zamanlarda Mısır ve Brezilya' da uygun jenerik dozda preparatlar lisanslandırılmıştır. İngiltere' de ise 2008 yılında lisanslandırılması beklenmektedir.

Ucuz ve kolayca ulaşılabilir olması, oral kullanılabilmesi ve oda sıcaklığında stabil olması PG E2' den üstünlükleridir. Oral, vajinal ve sublingual olarak kullanılmaktadır.

Misoprostol uygulamasının incelendiği ve 41 çalışmada 8606 hastaya ait sonuçların değerlendirildiği bir Cochrane derlemesinde, oral misoprostol, vaginal dinoproston, intraservikal dinoproston, oksitosin ve vaginal misoprostolün etkileri karşılaştırılmıştır. İlk olarak plaseboya göre kıyaslandığında oral misoprostolün doğum süresinde kısalmaya neden olduğu, oksitosin ihtiyacını azalttığı ve C/S oranlarında azalma sağladığı belirlenmiştir. Vajinal PGE2 ile oral misoprostol (50- 100 µg) kıyaslandığında, sadece intakt membranları olan ve misoprostol uygulanan grupta C/S oranlarında azalma tespit edilmiştir. Uterin hiperstimülasyon misoprostol grubunda daha fazla olmakla birlikte, bu durumun kötü neonatal sonuçlarla ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Sıvıların mekonyum ile boyanması, oksitosin grubuna göre oral misoprostol grubunda daha fazla oranda tespit edilmiştir. Oral misoprostol ile vaginal misoprostol karşılaştırıldığında, gruplar arasında vajinal doğum başarısı olarak kabul edilen primer sonuçlar açısından fark bulunmamıştır. Ancak sekonder sonuçlardan fetal kalp atımında değişiklik olmaksızın uterin hiperstimülasyonun, oral misoprostol grubunda daha fazla gözlendiği belirlenmiştir. Metaanalizin sonucunda araştırmacılar, doğum indüksiyonunda oral misoprostolün, en az vaginal misoprostol kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir. Ancak hala uterin hiperstimülasyon ve uygun doz rejiminin belirsizliği gibi durumların soru olarak yerini korumakta olduğunu ifade etmişlerdir. Bu nedenle bazı uygulayıcıların lisanslı bir ürün olan dinoprostonu indüksiyon için tercih ettiklerine değinilmiştir. Son olarak doğum indüksiyonu için oral misoprostol kullanımında 50 µg dozu geçilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (18).

Vajinal misoprostolün etkilerini araştıran 62 çalışmanın değerlendirildiği 2003 yılındaki Cochrane derlemesinde, vajinal misoprostol uygulamasının servikal olgunlaşmayı sağlamada ve doğum indüksiyonunda tüm klasik yöntemlerden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada uterin hiperstimülasyonun kaygı verici yan etki olduğu belirtilmekle birlikte, 25 µg, 4 saatte bir dozda preparatın hiperstimülasyonu arttırmadan etkili

olduğu anlaşılmıştır (19). ACOG etkin ve güvenli dozda ilacın etkili olduğunu duyurmuş ve vaginal 25 µg doz uygulamasını tavsiye etmiştir (20).

Geçirilmiş C/S olan gebelerde misoprostol ile indüksiyonda en korkulan komplikasyon uterin ruptürdür. Seksendokuz hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, geçirilmiş C/S olan gebelerde misoprostol ile indüksiyonda ruptür (% 5.6) dinoproston ile indüksiyona göre (% 0.2) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (21). Bir diğer çalışmada geçirilmiş C/S olan gebelerde misoprostol ile indüksiyon ile % 10 (4/41) ruptür rapor edilmiştir (22). Ancak tersine olarak düşük ruptür oranları bildiren çalışmalar da mevcuttur. Retrospektif bir çalışmada geçirilmiş C/S olan 48 gebenin 50 µg misoprostol ile indüksiyonunda hiç ruptür görülmemiştir (23). Ancak Kanada Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada- SCOG) geçirilmiş C/S olan hastalarda uterin ruptür nedeniyle doğumun indüksiyonunda misoprostol kullanılmaması gerektiğini bildirmektedir (24).

2.3.4.3. Oksitosin:

Myometriyal kontraksiyon etkisi ilk defa 1906' da tanımlanmıştır (25). Nanopeptid yapıda vazopressin benzeri hormondur. Vazopressinden, yapısındaki 2 aminoasidin farklı olmasıyla ayrılır. Hipotalamusta paraventricüler ve supraoptik nükleuslarda sentezlenir, ardından arka hipofizdeki sinir sonlarında nörofizin ile birlikte depolanır. Salınımı için uyarı; serviks, vagina ve meme başından duyusal yolla olmaktadır (26).

Düşük dozda IV infüzyon olarak kullanılmaktadır. Hipotansiyon etkisi nedeniyle IV bolus verilmesi önerilmemektedir (27). Devamlı infüzyonda 3- 5 dk.da cevap alınır ve 40 dk.da etki maksimum düzeye ulaşır (28).

Oksitosin böbrekte peptidaz, plasentada oksitosinaz gibi çeşitli enzimlerle hızlı olarak yıkılmaktadır (29).

Doğum indüksiyonu ve desteklenmesi için, düşük ve yüksek doz olmak üzere 2 farklı tedavi rejimi vardır.

Düşük doz tedavi rejimi: Bu uygulamada oksitosine 0.5- 2.0 mU/dk (ortalama 1 mU/dk) doz ile başlanır ve 15- 60 dk (ortalama 20 dk) ara ile 1-2 mU/dk dozlarda artış yapılır. Maksimum 20- 40 mU/dk' ya (ortalama 30 mU/dk) çıkılır.

Yüksek doz tedavi rejimi: İndüksiyona 4- 6 mU/dk' dan başlanır. Her 15- 30 dk' da bir 4- 6 mU/dk doz artışı yapılır. Maksimum doz net olmamakla birlikte genellikle 40 mU/dk' nın üzerine çıkılmaz (Tablo- 4) (30).

Tablo 4: Oksitosin ile indüksiyon rejimleri.

Rejim	Başlangıç dozu (mU/dak)	Doz artışı (mU/dak)	Doz arttırma intervalı (dak)	Maksimum doz (mU/dak)
Düşük doz	0.5- 2.0	1- 2	15- 60	20- 40
Yüksek doz	4- 6	4- 6	15- 30	40- ?

Doğum indüksiyonu ve desteklenmesinde 40mU/dk' dan yüksek dozlar nadiren kullanılmakla birlikte, maksimum doz kesin olarak belirlenmemiştir. İntrauterin fetal ölüm varlığı bu durumun haricindedir. Ancak 20 mU/dk' nın üzerindeki dozlarda vazopressin reseptörleri üzerinden böbrekte su tutulumuna bağlı su intoksikasyonuna neden olabilir.

Smith ve ark.nın yaptıkları metaanalizde düşük ve yüksek dozların karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiştir. Sonuçta hem düşük, hem de yüksek doz oksitosin uygulamasının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Değerlendirmeye alınan yüksek doz uygulama yapılmış çalışmalarda doğum süresinin daha kısa olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda C/S oranlarının azaldığı görülmekteydi. Yüksek dozda uterin hiperstimülasyon daha sık görülmekle birlikte, neonatal sonuçlarda ve C/S oranlarında fark saptanmamıştır (31).

Oksitosin uygulamasında en sık görülen yan etki, fetal kalp atımında bozulma olmaksızın olan uterin hiperstimülasyondur. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) fetal kalp atımında bozulma olduğu durumda hastalara 0.25 mg subkutan terbutalin uygulanmasını önermektedir. Fetal durumun devam etmesi halinde mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak 30 dk içinde doğum yapılmalıdır (32).

2.3.5. Mekanik Teknikler:

Bu yöntemler doğuma neden olmadan servikal olgunlaşmaya neden olabilmektedirler. Bu nedenle uygulandıktan sonra, doğumun sağlanması için oksitosin gibi ek yöntemlerin kullanılması gerekli olmaktadır.

2.3.5.1. Transservikal kateter:

Çok eski zamanlardan beri bilinen bir yöntemdir. İlk kez Embrey ve Mollison tarafından 1967' da tarif edilmiştir (33). 26 numara bir Foley sonda internal osun hemen ilerisine yerleştirilir ve 50 ml şişirilir.

13 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, transservikal kateter uygulaması salin infüzyonu olsun veya olmasın, Bishop skorunda hızlı bir artış ve doğum süresinde kısalma ile ilişkili bulunmuştur (34).

Ancak son yıllarda transservikal kateter uygulamasının servikal olgunlaşma ve doğum süresine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (35, 36).

2.3.5.2. Membran stripping:

Dijital muayene ile sistematik olarak fetal membranların soyulması işlemidir. Toplam 22 çalışmanın dahil edildiği ve 2797 hastanın incelendiği bir metaanalizde membran stripping işleminin doğum süresini kısalttığı ve 41- 42 hafta ötesine sarkan doğum oranlarını azalttığı sonucuna varılmıştır. Maternal ve neonatal enfeksiyonda artış görülmezken, uygulama C/S oranlarını arttırmamıştır (37).

NICE, 2001 yılında yayınladığı rehberde, uzamış gebeliklerde azalma sağlaması ve herhangi bir operatif doğumda artışa neden olmaması nedeniyle term gebelikte membran stripping yapılmasını önermiştir (32).

2.3.5.3. Ekstraamniyotik salin infüzyonu:

Term gebelerde indüksiyon için kullanımı ile ilgili çok çalışılma bulunmamaktadır. Genellikle diğer indüksiyon yöntemleri ile yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur.

Yüzkırk hastada Foley kateter ile Foley kateter + ekstraamniyotik salin infüzyonunu karşılaştıran bir çalışmada, ekstraamniyotik salin infüzyonu yapılan grupta tek başına kateter uygulanan gruba göre doğum daha kısa sürede gerçekleşmiştir (38). Ancak Guinn ve ark.nın yaptıkları ve Foley kateter ile Foley kateter + ekstraamniyotik salin infüzyonu uygulamasını karşılaştıran bir başka çalışmada, her iki gruba ayrıca düşük doz oksitosin de verilmiştir. Çalışma sonucunda doğum süresi de dahil olmak üzere incelenen parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (39, 40).

Ancak Levey ve ark. tarafından yapılan çalışmada 171 ekstraamniyotik salin infüzyonu, 190 diğer indüksiyon yöntemleri uygulanan ve 264 spontan doğum yapan hasta karşılaştırılmış ve ekstraamniyotik salin infüzyonu uygulanan grupta diğer indüksiyon yöntemlerine göre koryoamniyonit daha sık görülmüştür. Yazarlar ekstraamniyotik salin infüzyonunun fayda zarar hesabı yapıldıktan sonra dikkatle uygulanmasını önermektedirler (41).

2.3.5.4. Hidropik servikal dilatatörler:

Servikal kanal içine yerleştirilen osmotik dilatatörler, yavaş yavaş su absorpsiyonu yaparak şişmekte ve servikal kanalda genişlemeye neden olmaktadır. İki- 9 mm arasında çeşitli çapta olanları mevcuttur. En sık kullanılan iki osmotik dilatatör steril yosun (*laminaria japonica* ya da *digitata*) ve sentetik hidrofilik materyallerdir.

Hidropik dilatatör kullanımının avantajı; güvenli olması, ucuz olması ve uygulama kolaylığıdır. Ancak term gebelerde kullanımı tercih edilmemektedir.

İndüksiyon uygulanan 321 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, laminaria, prostoglandin E2 ve salin infüzyon uygulaması karşılaştırılmış, 3 grup arasında C/S oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir (42). Ancak çalışmaların çoğunluğu ilk trimesterdeki hastalarla yapılmış olup, term gebelerle yapılmış az sayıda çalışma vardır.

2.3.5.5. Amniyotomi:

Travayda amniyon kesesinin sağlam olduğu vakalarda kontraksiyon kuvveti, sıvı aracılığı ile tüm uterin kaviteye dağıtılmaktadır. Ancak amniyotomi olduğunda yukarıdan olan kontraksiyon kuvveti direk aşağıya doğru yansımaktadır. Sonuçta bu yöntem fiziksel olarak doğum indüksiyonuna neden olabilmektedir.

2001 yılında yayınlanmış bir Cochrane derlemesinde, 17 çalışmada 2566 hasta incelenmiş ve amniyotomi + oksitosin uygulanan hastalarda 24 saat içinde doğumun gerçekleşmesi, tek başına amniyotomi uygulanan hastalardan daha fazla oranda görülmüştür. Ayrıca kontrol grubuna göre amniyotomi + oksitosin uygulanan hastalarda müdahaleli doğum daha az olarak gerçekleşmektedir (43).

Ancak 2008 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde (14 çalışma, 4893 hasta) amniyotomi uygulamasının doğumun 1. evre süresi uzunluğuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, amniyotominin C/S oranlarında artışa neden olduğu saptanmıştır. Ancak amniyotomi uygulamasının çalışmalar arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Sonuç olarak yazarlar amniyotominin standart doğumun rutin bir ögesi olmasını önermemektedirler (44)

2.3.5.6. Akupunktur

Vücudun değişik noktalarına iğne yerleştirilmesidir. Bu uygulamanın nöronal stimülasyon ile uterin kontraktileteye neden olduğu iddia edilmektedir. Akupunkturun term gebede doğum indüksiyonundaki etkinliğini ortaya koymak için yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır Bu konuda tek randomize kontrollü çalışmayı içeren bir Cochrane derlemesinde akupunkturun etkili olduğuna dair anlamlı veri elde edilememiştir (45).

NICE, akupunkturun indüksiyon amacıyla kullanımını önermemektedir (31). 2.3.6. Servikal dilatasyona yardımcı olmak için kullanılan diğer farmakolojik ajanlar:

Servikal dilatasyon ve olgunlaşmaya yardımcı olmak için çeşitli ilaçlar değerlendirilmiştir.

Mifepriston: Yedi çalışma ve toplam 594 hastanın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde mifepristonun indüksiyon amacıyla kullanımı için yeterli veri olmadığı belirtilmiştir (46).

İntraservikal hiyaluronidaz: İndüksiyonda kullanımının değerlendirildiği bir Cochrane derlemesinde, hiyaluronidaz kullanımı ile servikal durumda iyileşme ve C/S oranlarında azalma tespit edilmiş, kullanımının faydalı olduğu belirtilmiştir (47). Ancak NICE, indüksiyon amacıyla kullanımını önermemektedir (32).

Kortikosteroidler: Servikal olgunlaşmadaki etkinliğini ortaya koymak için yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır (48).

Östrojenler: Altı çalışma ve toplam 341 hastanın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde östrojenlerin indüksiyon amaçlı kullanımında, kontrol grubuna göre östrojen alan grupta C/S oranları benzer tespit edilmiştir. Östrojenlerin servikal olgunlaşma üzerine etkisi konusunda karara varmak için yeterli datanın olmadığı belirtilmiştir (49).

Vaginal nitrik oksid donörleri: Vaginal nitrik oksid donörlerinin değerlendirildiği 4 çalışma mevcuttur. İki çalışmada nitrik oksid PGE2 ile karşılaştırılmış ve doğum süresi daha uzun olarak tespit edilmiştir (50, 51). Başka bir çalışmada nitrik oksid plasebo ile karşılaştırılmış ve 24 saat içindeki doğumlar nitrik oksid grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır (52). Misoprostol ile karşılaştırıldığında hiperstimülasyon daha az oranda görülmekle birlikte, doğuma kadar geçen sürenin daha uzun olduğu belirlenmiştir (53). NICE, vaginal nitrik oksid donörlerinin indüksiyonda kullanımını önermemektedir (32).

Antikolinergik/antispazmotik preparatlar: İndüksiyon amacıyla valetamat bromür ve hyosin-N-butyl bromür kullanılmaktadır. Bu preparatların etkinliği konusuna tartışma bölümünde detaylı olarak değinilecektir.

Kalsiyum kanal blokerleri: Bu grupta Drotaverin indüksiyon amacıyla kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz IV' ün selektif inhibitörüdür (54).

Drotaverine hidroklorid' in doğumda kullanımına dair Index medicus' ta 4 çalışma vardır. İlki Sharma ve ark.nın valetamat bromür ve drotaverin hidrokloridi plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmadır. Yazarlar hem valetamat hem de drotaverin grubunda plaseboya göre doğum süresinde anlamlı kısalma saptamışlardır (55). Singh ve ark.nın yaptığı ve drotaverin ile plasebonun kıyaslandığı çalışmada, drotaverinin doğumun 1. evresinde ortalama olarak % 15 kısalma sağladığı gözlenmiştir (56). Roy ve ark.nın yaptıkları çalışmada drotaverinin etkisi hem primipar; hem de multipar hastalarda değerlendirilmiş ve özellikle multipar hastalarda olmak üzere, drotaverinin plaseboya göre doğum süresinde ileri derecede kısaltmaya neden olduğu bulunmuştur (57). Gupta ve ark. nin yaptıkları çalışmada drotaverin ve hyoscine n-butyl bromür plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada 3 grubunda doğum zamanlarında anlamlı fark saptanmamıştır (58).

2.4. Kolinerjik sistem ve Antikolinergik (parasempatolitik) ilaçlar:

Kolinerjik sistemin iki reseptörü bulunmaktadır.

1- Nikotinik reseptörler: N_M , N_N , N_{SSS} alt grupları bulunmaktadır.

2- Muskarinik reseptörler: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 olmak üzere 5 alt grubu bulunmaktadır. Farklı dokularda farklı reseptörler aracılığıyla farklı etkiler ortaya çıkmaktadır. Yine aynı şekilde farklı bölgelerde inhibe ettiği reseptöre göre ilaçların etkileri ve kullanım endikasyonları değişmektedir.

Antikolinerjik ilaçlar 5 grup içerisinde değerlendirilir (Tablo- 5).

Tablo- 5: Antikolinerjik ilaçlar

Belladon alkaloidleri	Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları	Kuvarterner amin türevleri	Selektif etkili antikolinerjik preparatlar	Santral etkili antikolinerjikler
Atropin	Homatrapin,	Hyosin-N-butil bromür	Pirenzepin	Triheksifenidil
Skopalamın	Ökatropin,	Fenpiverinyum bromür	Telenzepin	Biperiden
	Siklopentolat,	Propantelin bromür		Benztropin
	Tropikamid	Heksosikliyum mezilat		Sirkimin
	Oksibutinin,	Oksifenonyum bromür		
	Flavoksat	Pipenzolat bromür		
	Propiverin	Tropenzilin bromür		
	Tolterodin	Klidinyum bromür		
	Trospiyum klorid	Valetamat bromür		
		İpratropiyum bromür		
		Oksitropiyum bromür		

- 1- Belladon alkaloidleri
- 2- Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları
- 3- Kuvarterner amin türevleri
- 4- Selektif etkili antikolinerjik preparatlar
- 5- Santral etkili antikolinerjikler

Bu ilaçlar kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonistleridirler. Bunların hepsi muskarinik reseptörlere etki göstermekle birlikte nikotinik reseptörlere sadece kuvarterner amin türevleri etki etmektedir. Muskarinik reseptörlerin bu ilaçlarla bloke olma sıraları farklıdır. En kolay bloke olan tükürük ve ter bezlerindedirler. En dirençli olanlar ise mide asit

salgısı azalmasına neden olan pariyetal hücrelerde olanlardır. Bu durum ilaçların etkilerini belirlemektedir.

2.4.1. Belladon alkaloidleri

Bu grupta atropin ve skopolamin mevcuttur. Bu alkaloidler belladon ve tatula bitkilerinde bulunur. Bu nedenle belladon alkaloidleri olarak tariflenmektedirler.

2.4.2. Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları (tersiyer amin türevleri):

Bu ilaçlar tersiyer amin türevleridir. Bu nedenle göze ve SSS' ine nüfuz ederler. Homatropin, ökatropin, siklopentolat, tropikamid bu grupta oftalmik solüsyon olarak kullanılır. Oksifensiklimin, piperidolat, disiklomin ve adifenin sistemik yolla antispazmotik olarak ve peptik ülser tedavisi için kullanılır. Oksibutinin, flavoksat, propiverin, tolterodin ve trospiyum klorid üriner sistemde antispazmotik olarak ve inkontinans tedavisinde kullanılır.

2.4.3. Kuarterner amin türevleri

SSS ve göze nüfuz etmezler. Bu nedenle özellikle göz için kullanılmazlar. Nikotinic reseptörlere de etki gösterdikleri için sempatik ilaçlar gibi gangliyon blokajı etkileri mevcuttur. Bundan dolayı postural hipotansiyon, idrar retansiyonu, impotans gibi gangliyon blokajı yan etkileri görülebilir. Mide ve barsaktan emilimleri zayıftır ve kişiler arası farklılık gösterebilir. Bu nedenle parenteral kullanımı tercih edilmektedir.

Hyosin-N-butil bromür, fempiverinyum bromür, propantelin bromür, heksosiklyum mezilat, oksifenonyum bromür, pipenzolat bromür, tropenzilin bromür, klidinyum bromür, valetamat bromür, ipratropyum bromür, oksitropyum bromür bu gruptaki ilaçlardır.

2.4.4. Selektif etkili antikolinergikler

Bu grupta pirenzepin ve telenzepin hidroklorür mevcuttur. M1 reseptörleri inhibe etmektedir. Bu etki ile midede asit salgısını azaltırlar. Ancak ilaç olarak kullanımdan kaldırılmıştır.

2.4.5. Santral etkili antikolinergikler

Triheksifenidil, biperiden, benztropin, sirkimin santral etkili antikolinergik oldukları için Parkinson tedavisinde nöroleptik yan etkileri azaltmak için kullanılırlar.

2.4.6. Antikolinergik ilaçların etkileri

Antikolinergik ilaçların düz kas gevşetici özelliği vardır. Bu nedenle çeşitli organ ve sistemlerde çeşitli etkileri görülmektedir.

Kardiyovasküler etkiler:

Bu preparatlar parasempatolitik etki ile taşıkardi yaparlar. Kalpte pozitif kronotropik ve pozitif inotropik etki gösterirler. Bu nedenle bradikardi ve kardiyak arrest tedavisinde kullanılırlar (atropin).

Deri ve salgı bezleri:

Mutad dozlarda genellikle görülmemekle birlikte, deride vazodilatasyona bağlı kızarıklık (flushing) görülebilir. Kızarıklık histamin deşarjı ve ısı düzenleme merkezi üzerindeki direk etkisine bağlıdır.

Bu ilaçlar küçük dozlarda bile ter ve tükürük bezi salgılarını inhibe ederler. Bunun sonucu olarak ağız ve ciltte kuruluğa neden olurlar. Ter bezlerinin inhibisyonu ısının atılmasına engel olabilir ve hipertermi gerçekleşebilir.

Göz:

İris sfinkter kası üzerinde parasempatolitik etki ile sempatik hakimiyet sonucu midriyazis yaparlar. Bu nedenle fotofobi gerçekleşir. Bu etki nedeniyle üveitte sineşiyi engellemek için kullanılırlar. Ayrıca siliyer kası gevşetirler. Böylece lensin bombeliği ve kırıcılığı azalır. Yakın görme azalır ve bulanıklaşır. Siliyer kastaki bu gevşeme akomodasyon felci olarak adlandırılır. Bu etkiler ilaçlar göze lokal olarak uygulandığında belirgindir.

Midriyazis sonucu irisin kenarlara toplanması ve kalınlığının artması, aköz hümorun kornea çevresinde Schlemm kanalından emilimini güçleştirir. Bunun sonucu olarak göz içi basıncında artma gerçekleşir. Bu durum özellikle dar açılı glokom hastalarında önemlidir ve akut glokom krizine neden olabilir.

Solunum sistemi:

Bronş düz kaslarında bronkodilatasyona neden olurlar. Ayrıca trakea ve bronşlardan sekresyonun azaltır, mukosilyer aktiviteyi inhibe ederler. Ancak bu etkiler belirgin değildir.

Gastrointestinal sistem:

Midede asit salgılayan pariyetal hücrelere zayıf etkisi bulunur. Burada zayıf olarak mide asit salgısını azaltabilir.

GİS düz kaslarda motor aktiviteyi azaltıcı etki gösterir. Bunun sonucu olarak mide boşalmasını geciktirir, barsak transit süresini uzatır ve konstipasyona neden olabilir. Bu nedenle mide atonisi ve ileus gibi durumlarda kullanılmamalıdır.

Üriner sistem:

M₃ reseptörleri üzerinden etki gösterirler. Mesane detrusör kasını gevşetirler. Sfinkter ve trigon bölgesi düz kaslarında kasılmaya yol açarlar. Bunun sonucu olarak kontinans gelişir ve bu etki nedeniyle inkontinans tedavisinde kullanılırlar. Ancak prostat hipertrofisi gibi durumlarda miksiyon güçlüğüne neden olabilirler.

Ayrıca ureter tonusunda ve motilitesinde azalmaya neden olurlar. Böbrek pelvisi ve ureterlerde genişlemeye neden olurlar. Bu etkilerinden dolayı özellikle üreter taşına bağlı

kolik ağrılarda analjezikler ile birlikte kullanılmaktadırlar. Safra yolları düz kaslarında bu etki belirgin olmadığı için safra koliklerinde kullanılmazlar.

SSS:

SSS depresyonu, sedasyon, öfori ve uyuşukluk yapabilirler. Özellikle yüksek dozlarda halusinasyon ve deliriyum gibi psikotik etkilere neden olabilirler. Bu etki özellikle skopolaminde görülür ve kısa süreli hafızayı bloke edebilir.

SSS' de antikolinergik etkiyle Parkinson hastalığında gözlenen tremor ve rijiditeyi düzelttikleri için, bu ilaçlar Parkinson tedavisinde kullanılırlar. Bu tedavide santral etkili antikolinergikler kullanılmaktadır.

Skopolaminin vestibüler sistem üzerindeki etkisinden dolayı taşıt tutması gibi durumların tedavisi için kullanılmaktadır.

2.4.7. Valetamat Bromür

Kimyasal adı, diethylmethyl- [2-(3-methyl-2-phenylvaleryloxy) ethyl] ammonium bromür' dir ($C_{19}H_{32}NO_2Br$). Bir antikolinergik ve spazmolitik preparattır. Muskarinik reseptörlerde asetilkolinin kompetitif inhibitörüdür. İM uygulamadan sonra 20- 30 dk.da etkisi başlamaktadır. Plazma yarılanma ömrü 4 saattir. Plasentayı geçmekte ve süte sekrete edilmektedir. Karaciğerde metabolize edilmekte ve üriner yolla hem değişmeden hem de metabolit şeklinde atılmaktadır.

Endikasyonları:

- 1- Doğumun 1. evresinde servikal dilatasyon sağlamak için,
- 2- Gastrointestinal, biliyer ve üriner sistemde spazm nedenli ağrılarda semptomatik tedavi için.

Kontrendikasyonlar: İlaç nonspesifik antikolinergik etkili olduğu için kontrendikasyonlar buna bağlıdır.

- 1- Benign prostat hipertrofisi
- 2- Paralitik ileus, toksik megakolon, pilor stenozu, ülseratif kolon
- 3- Kapalı açılı glokom
- 4- Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar

Tirotoksikoz, kalp yetmezliği, kalp cerrahisi durumlarında taşikardi nedeniyle valetamat bromür kullanımında dikkatli olunmalıdır.

İlaç etkileşimleri: Histaminler, butirofenonlar, fenotiyazinler ve trisiklik antidepresanlar gibi antimuskarinik etkili diğer ajanlar ile birlikte kullanımda sinerjistik etki gösterebilir. Antikolinergik etki ile mide motilitesini azaltarak bazı ilaçların absorpsiyonunu etkileyebilir.

Yan etkiler: Antikolinergik olarak sık görülen etkiler ağız kuruluğu, susuzluk hissi, bronşiyel sekresyonlarda azalma, midriyazis, siklopleji, cilt kuruluğu, deri kuruluğu ve çarpıntıdır. Nadir etkiler olarak sinirlilik, baş dönmesi ve hipersensitivite reaksiyonu gözlenebilir.

İlaç toksisitesi: Taşikardi, aritmi, hızlı solunum, hiperpireksi, huzursuzluk, konfüzyon, heyecan, paranoid reaksiyon, halusinasyon, deliryum, konvülziyon ve ölüme neden olan respiratuar ve dolaşım yetmezliği görülebilir.

3. MATERYAL METOD

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi' nde olan normal vajinal doğum hastalarında prospektif olarak yapıldı. Çalışma fakülte etik kurulu tarafından onaylandı. Hastalardan çalışmaya katılım için onam alındı.

Çalışmaya miadında (38- 42 hf) olan nullipar gebeler dahil edildi. İndüksiyon hastaları çalışma dışı bırakılıp travayı spontan başlamış hastalar değerlendirmeye alındı. Servikal dilatasyonu 3- 5 cm, aktif fazda, verteks prezantasyonunda, membranları intakt olan tekil gebeler çalışmaya dahil edildi. Erken membran ruptürü, intrauterin gelişme geriliği, oligohidramniyoz, plasenta previa, antepartum kanama, preeklampsi, hipertansiyon, diabetes mellitus, fetal makrozomi (tahmini fetal ağırlık > 4000 gr), belirgin pelvis darlığı vs gibi medikal ve cerrahi komplikasyonu olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Yine multipar, servikal dilatasyon > 5 cm, doğumu prostaglandin analogları ile indüklenmiş, çoğul gebeliği, polihidramniyozu, bilinen Müllerian anomalisi olan gebeler; travayın etkilenmesi olasılığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Kabul edilen hastalar kura çekimi yöntemiyle 2 gruba randomize edilerek çift kör olarak takip edildi. Hem hasta hem de takip eden doktor, hastaların hangi gruptan olduklarını bilmiyordu.

Servikal açıklığı 3- 5 cm olan aktif faz başlangıcında olan hastalara tedavi başlandı.

Grup- 1' e, Valetamat bromür amp 8 mg/ml (Epidosin, Dr. F. Frik), IM, 1 saat ara ile en fazla 3 doz, gerekli görüldüğünde beraberinde oksitosin infüzyonu;

Grup- 2' ye, plasebo (serum fizyolojik, % 0.9 NaCl), IM, 1 saat ara ile en fazla 3 doz, gerekli görüldüğünde beraberinde oksitosin infüzyonu verildi.

Hastaların tedavisine oksitosin eklenmesi kararı hastanın hangi gruptan olduğu bilinmeksizin (takip eden doktor tarafından) verildi.

Bütün hastalara rutin fizik ve obstetrik muayene yapıldı. Travayın ilerleyişini değerlendirmek için hastalara 2 saatlik aralarla vajinal muayene yapıldı. Servikal açıklık ≥ 9 cm olduğunda 15 dk aralıklarla muayene yapıldı. Bütün hastalar düzenli olarak kan basıncı, nabız, uterin kontraksiyon ve fetal kalp atımı yönünden takip edildi.

Hastalarda travayın etkilenmemesi için amniyotomiden kaçınıldı. Spontan amniyotominin gerçekleşmemesi durumunda servikal dilatasyon 8 cm.e ulaştığında doktor tarafından amniyotomi yapıldı.

İlaçların uygulanma zamanları, amniyon membran açılma zamanları, doğumun 2. evre komplikasyonları kaydedildi. Yenidoğan kilo ve 1- 5 dk Apgar skorları değerlendirildi. Hastalarda doğum öncesi ve sonrası hemoglobin değerlerine bakıldı.

Travay sırasında komplikasyon gelişen hastalar (özellikle vakum, forseps uygulaması) ve yine komplikasyon nedeniyle C/S uygulanan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmamızın primer amacı olan travay süresini belirlemek üzere, her iki gruptaki gebelerde aktif fazın başlangıcı ve sonuna kadar geçen süreler kaydedildi.

Hastalarda görülen yan etkiler kaydedildi (taşikardi ($N > 100$), fetal kalp atımında hızlanma (> 15 a/dk), ağız kuruluğu, bulantı- kusma, ateş, yüzde kızarma, baş ağrısı).

İstatiksel değerlendirmeler için SPSS, Inc. forWindows (version 13; SPSS, Inc.,Chicago, IL) kullanıldı. İstatiksel analizde Chi- Square ve Mann- Whitney testleri kullanıldı. $P < 0.05$, istatistiksel anlamlı kabul edildi. Ortalama sonuçlar \pm SD olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Takipte doğumun 2 gebede C/S ile ve 1 gebede vakum ekstraksiyon ile gerçekleşmesi nedeniyle toplam 3 gebe çalışmadan çıkartıldı. Sonuçta valetamat bromür grubunda 30 (grup 1), kontrol grubunda 32 gebe (grup 2) değerlendirildi.

Grup1 ve 2' de ortalama hasta yaşı sırasıyla 22.8 ve 23.3, ortalama gebelik haftası sırasıyla 39.2 ve 39.2 olarak benzer bulundu (Tablo- 6).

İki grupta travayı etkilemesi muhtemel olan parametreler değerlendirildi. Bunlar arasında membranların ruptüre olduğu sırada ortalama servikal dilatasyon sırasıyla 6.5 cm ve 6.4 cm olarak saptandı. Tedaviye başlandığında iki grubun ortalama servikal dilatasyonu sırasıyla 4 cm ve 4 cm, ortalama servikal efasman % 52.6 ve % 53.1, ortalama fetal baş seviyesi sırasıyla -0.2 ve -0.1, ortalama Bishop skorları sırasıyla 8.1 ve 8.2 idi. Servikal dilatasyon 8 cm olduğunda membranları iatrojenik olarak açılan hasta oranı sırasıyla % 43 ve % 28, indüksiyon verilen hasta oranı sırasıyla % 63 ve % 56 idi. Bu parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 6). Bu sonuçlar, iki grubun demografik özellikler ve aktif faz süresini etkileyebilen parametreler açısından benzer olduklarını göstermektedir.

Tablo- 6: Aktif faz süresini etkileyebilen parametrelerin gruplarda dağılımı

	Valetamat grubu	Kontrol grubu	p değeri
Ortalama yaş	22.8 ±4.2	23.3 ± 5.4	NS
Ortalama gebelik haftası	39.2 ± 1.0	39.2 ± 1.0	NS
Ortalama membran ruptür zamanı*	6.5 ± 1.6	6.4 ± 1.2	NS
Ortalama dilatasyon	3.9 ± 0.2	4.0 ± 0.3	NS
Ortalama efasman	52.6 ± 12.1	53.1 ± 16.9	NS
Ortalama seviye	-0.2 ± 1.2	-0.1 + 1.1	NS
Ortalama Bishop skoru	8.1 ± 1.0	8.2 ± 1.1	NS
Membranları iatrojenik açılan hasta sayısı**	13/30 (% 43)	9/32 (% 28)	NS
İndüksiyon verilen hasta sayısı**	19/30 (% 63)	18/32 (% 56)	NS

*Membranların ruptüre olduğu sıradaki servikal dilatasyon verilmiştir.

**Hasta sayıları olarak belirtilmiştir.

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0.05)

İki grubun tedaviye başladıktan sonraki aktif faz süreleri sırasıyla 225 dk. ve 219 dk. olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo- 7).

Tablo- 7: İki grubun tedaviye başladıktan sonraki aktif faz süreleri

	Valetamat grubu	Kontrol grubu	P değeri
Ortalama aktif faz süresi (dakika)	225.5 ± 67.2	219.6 ± 76.5	NS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0.05)

Gebelerin doğum sonrası durumları değerlendirildiğinde, ortalama 1. dakika bebek Apgar skorları iki grupta sırasıyla 8.5 ve 8.5, ortalama 5. dakika Apgar skorları 9.7 ve 9.8, ortalama bebek kiloları 3301 gr. ve 3318 gr., ortalama prepartum hemoglobin 12.6 g/dl ve 12.3 g/dl, ortalama postpartum hemoglobin 11.3 g/dl ve 10.9 g/dl idi. Bu değerlerde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 8).

Tablo- 8: Doğum sonrası değerlendirme

	Valetamat grubu	Kontrol grubu	p değeri
Ortalama 1. dk Apgar skoru	8.5 ± 0.6	8.5 ± 0.7	NS
Ortalama 5. dk Apgar skoru	9.7 ± 0.4	9.8 ± 0.4	NS
Ortalama bebek kilosu (gr.)	3301.3± 325.7	3318.1 ± 402.3	NS
Ortalama prepartum hemoglobin (gr/dl)	12.6 ± 1.4	12.3 ± 1.1	NS
Ortalama postpartum hemoglobin (gr/dl)	11.3 ± 0.9	10.9 ± 1.1	NS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0.05)

Hastalarda aktif fazın süresini etkileyen önemli faktörleri incelemek için tüm hastalar içinde 1- Bishop skoru < 8 ve ≥ 8 olanlar, 2- İndüksiyon verilen ve verilmeyen hastalar olmak üzere 2 alt grup oluşturuldu. Bishop skoru düşük (n= 21) ve yüksek olan gebelerde (n= 41) ortalama aktif faz süresi sırasıyla 292 dk. ve 186 dk. olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p< 0.001). Yine indüksiyon verilen (n= 38) ve verilmeyen (n= 24) hastalarda ortalama aktif faz süresi sırasıyla 199 dk. ve 258 dk. idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.007) (Tablo- 9).

Tablo- 9: Bishop skoru düşük ve yüksek olan gebelerde aktif faz süreleri (dk).

	Tüm hastalar içindeki alt gruplar		p değeri
	Bishop skoru< 8 (n=21)	Bishop≥ 8 olanlarda (n= 41)	
Aktif faz süreleri	292.1 ± 65.6	186.8 ± 42.7	P<0.001
Aktif faz süreleri	İndüksiyon var (n= 38)	İndüksiyon yok (n= 24)	(p= 0.007)*
	199.6 ± 49.4	258.7 ± 86.3	

* İstatistiksel değerlendirmede Mann- Whithney testi kullanıldı.

Hastalarda görülen yan etkiler değerlendirildi. Sırasıyla valetamat ve kontrol grubunda taşikardi % 33 ve % 9, ağız kuruluğu % 26 ve % 12, yüzde kızarma % 13 ve % 0, ateş % 6 ve % 0, baş ağrısı % 6 ve % 9, bulantı- kusma % 3 ve % 6 olarak tespit edildi. Bunlardan ağız kuruluğu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlılık sınırında idi ($p= 0.05$). Yüzde kızarma valetamat bromür grubunda daha sıklıkla ($p= 0.04$) (Tablo- 10).

Tablo- 10: Gruplarda görülen yan etkiler.

	Valetamat grubu	Kontrol grubu	p değeri
Taşikardi	10 (% 33)	3 (% 9)	0.05
Ağız kuruluğu	8 (% 26)	4 (% 12)	NS
Yüzde kızarma	4 (% 13)	0 (% 0)	0.04
Ateş	2 (% 6)	0 (% 0)	NS
Baş ağrısı	2 (% 6)	3 (% 9)	NS
Bulantı- kusma	1 (% 3)	2 (% 6)	NS

5. TARTIŞMA

Valetamat bromür, antikolinergik etkili bir antispazmodiktir. Antikolinergik etkisi ile düz kas gevşetici etki gösterir. Servikal dilatasyonu hızlandırmadaki etkisi serviks üzerinde düz kaslarda gevşetici etkisine bağlanmaktadır. Valetamat bromür ülkemizde doğumlarda sıkça kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından 'doğumda geciken kollumun açılmasını kolaylaştırmak gibi hallerde' endikasyonu ile doğumlarda ruhsatlandırılmıştır (1).

Literatürde valetamat bromür' in doğum üzerindeki etkisini gösteren Index medicus' a girmiş sadece 2 çalışma vardır. İlki Kuruvila ve ark.nın 1992 yılında yayınlanan, primigravid (29 valetamat, 26 kontrol) ve multigravid (28 valetamat, 27 kontrol grup) 110 hasta üzerinde yaptıkları çalışmadır. Çalışmada ilaç uygulaması sırasında membranların intakt olup olmadığı değerlendirilmiş ve her bir grupta benzer benzer olarak bulunmuştur. Yine oksitosin ile indüksiyon uygulanan hasta sayısı ve verilen oksitosin dozları benzer olarak saptanmıştır. Çalışmada sonuç olarak hem primigravid hem de multigravid hastalarda valetamat ve kontrol grupları arasında ortalama servikal açılma hızı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (59). Bu çalışmada doğum üzerine etkili olan bazı faktörler değerlendirilmemiştir. Hastalar sadece dilatasyon miktarlarına göre gruplara dağıtılmış ve bu şekilde eşitlik sağlanmıştır. Ancak doğum üzerine etkili olan efasman, seviye, Bishop skoru ve membran ruptür zamanları gibi diğer parametreler değerlendirilmemiştir.

Diğer çalışma Sharma ve ark.larının 2001 yılında yayınlanan çalışmasıdır. Bu drotaverin ve valetamat bromürün değerlendirildiği prospektif randomize kontrollü çalışmada 50 kişi valetamat, 50 kişi drotaverin ve 50 kişi kontrol grubu olmak üzere 150 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara aktif fazda, servikal dilatasyon 4 cm iken IM valetamat bromür amp 1 saat arayla 3 doz halinde uygulanmıştır. Aktif fazın başlangıcından doğuma kadar geçen süre drotaverin, epidosin ve kontrol grubunda sırasıyla 194, 220 ve 412 dk, servikal dilatasyon hızları ise sırasıyla 2.04, 1.87 ve 1.01 cm/sa olarak bulunmuştur. Sonuçta kontrol grubuna göre hem valetamat, hem drotaverin grubunda servikal dilatasyon ve doğum daha hızlı olarak gerçekleşmiştir (55). Bu çalışmada da membran ruptür zamanları, efasman, seviye ve Bishop skoru değerlendirilmemiştir.

Batukan ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada, nullipar ve multipardan oluşmak üzere 49 gebe valetamat, 51 gebe kontrol grubuna alınmıştır. Çalışmada grubunda hastalara travayın aktif fazında 4 cm dilatasyonda iken 1 saat arayla 3 doz IM valetamat bromür amp uygulanmış ve valetamat grubunda aktif faz süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu görülmüştür (60).

Literatürde ayrıca başka bir antikolinergik preparat olan hyoscine N-butyl bromür' ün (Buscopan) doğum üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sirohiwal ve ark.nın çalışmalarında hyoscine-N-butyl bromür suppozituar uygulanan gebelerle kontrol grubu karşılaştırılmış, doğumun aktif fazının uzunluğu hyoscine N-butyl bromür grubunda 123, kontrol grubunda 368 dk. olarak aralarında ileri decede anlamlı fark bulunmuştur (61). Samuels ve ark.nın yaptıkları çalışmada hyoscine-N-butyl bromür ile plasebo karşılaştırılmış ve hyoscine-N-butyl bromür grubunda doğum süresi anlamlı olarak kısa saptanmıştır (62). Gupta ve ark.nın 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında drotaverin, hyoscine-N-butyl bromür ve plasebo karşılaştırılmış, her 3 grupta doğum süreleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir (58) Bu konuda eski yıllara ait 4 çalışma İngilizce harici dillerde yazıldığı için değerlendirilemedi (63- 66).

Biz çalışmamızda grupların benzer olması için servikal dilatasyona ek olarak ortalama efasman, seviye, Bishop skorları ve membran ruptür zamanları gibi aktif faza etki edebilecek diğer tüm parametreleri değerlendirdik. Ayrıca gruplarda doğum sonrası bebek kiloları değerlendirildi. Bu parametreler için iki grupta benzerdi ve sonuçta gruplar arasında ortalama aktif faz süreleri açısından anlamlı fark görülmedi.

Serviks dokusu histolojik olarak incelendiğinde, düz kas dokusunun % 10 gibi az oranda olduğu bilinmektedir. Bu nedenle servikste spazmolitik etkinin servikal dilatasyona etkisinin de minimal olması beklenir. Ayrıca doğum eyleminde korpus ve fundus aktif halde iken serviks pasif haldedir ve servikal dilatasyon uterin kontraksiyonlara sekonder olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle pasif bir sürece farmakolojik yollarla müdahale etmek ve bu şekilde doğumu hızlandırmak mümkün değil gibi gözükmektedir.

Diğer bir konu, valetamat bromürün servikse spesifik bir ajan olmamasıdır. Nonspesifik antikolinergik etkili bir ajan olan ve etkisi servikse spesifik olmayan bu preparatın sadece servikse etki edip dilatasyona neden olması mümkün değildir. Uterusta kas dokusunun çoğunluğu serviks haricindedir ve uterusun tamamının etkilendiği düşünülürse serviks haricinde gözlenebilecek spazmolitik etkiyle travayda yavaşlama olması dahi olasıdır.

Kullanıcılar tarafından valetamat bromürün belirgin efasman sağlandıktan sonra etkisinin belirgin olduğu görüşü yaygındır. Efasman aktif faz süresini etkileyen faktörlerden biridir. Biz efasmanla birlikte diğer parametrelerin incelendiği Bishop skorunu değerlendirdik ve düşük skorlularda doğumun daha uzun olduğunu saptadık. Bu durum belirgin efasmanda doğumun kısa olmasının, valetamat bromür' ün etkisinden çok doğumun normal fizyolojisine bağlı olduğunu göstermektedir. Yani bu gebelerde doğum ilerlediği için aktif faz kısa sürmektedir.

Valetamat bromür nonspesifik bir antikolinergik ajan olduğu için çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Kuruvila ve ark. çalışmalarında en sık yan etki olarak maternal taşikardi (% 57), ağız kuruluğu (% 39) ve yüzde kızarma (% 21) bulmuşlardır. Ancak maternal taşikardi haricinde diğer yan etkiler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (59). Sharma ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise maternal taşikardi % 20, ağız kuruluğu % 10, yüzde kızarıklık % 2 olarak saptamıştır (55). Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler maternal taşikardi (% 33), ağız kuruluğu (% 26), yüzde kızarma (% 13) idi. Sadece yüzde kızarma yan etkisi için iki grup arasında anlamlı fark izlendi ($p= 0.04$) (Tablo- 10). Ağız kuruluğunda ise iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırında idi ($p= 0.05$). Diğer yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bunun sebebi vaka sayısının az olması olabilir. Bu sonuçlar valetamat bromür kullanılan kişilerin yaklaşık yarısında yan etki görüldüğünü göstermektedir. Yan etkileri görülen ve morbiditede artışına neden olan bu preparatın doğum üzerinde tam etkisinin belirlenmesi gerekir. Bu konuda daha net bir görüş ortaya koymak için geniş gruplarla yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1- Valetamat bromür' ün doğumun aktif fazı süresine etkisi saptanmadı.

2- Aktif faz süresi üzerine etkili olan asıl faktörlerin Bishop skoru ve indüksiyon uygulanıp uygulanmaması olduğu belirlendi.

3- Nonspesifik bir antikolinergik preparat olan valetamat bromür' de en sık olarak maternal taşikardi, ağız kuruluğu ve yüzde kızarma yan etkileri belirlendi. Sadece yüzde kızarıklık yan etkisinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı.

4- Bu konuda yapılmış yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma saptanmadı. Index medicus' ta sadece 2 tane randomize kontrollü çalışma mevcuttur ve valetamat bromür' ün travay parametreleri üzerine katkısını ortaya koyan yeni çalışmalar yapılmadıkça, preparatın rutin kullanımından kaçınılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. http://www.frik.com.tr/TUR/urunler/pdf/epidosin_amp.pdf.
2. Buckingham JC, Buethe RA Jr, Danforth DN. Collagen- muscle ratio in clinically normal and clinically incompetent cervices. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;91:232-7.
3. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:433-9.
4. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ ve ark. Doğum. William Doğum Bilgisi. Cunningham FG, 21. baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2001, s259
5. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ ve ark. Doğum. William Doğum Bilgisi. Cunningham FG, 21. baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2001, s266
6. Friedman EA. Evolution of graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132:824-7.
7. Friedman EA. An objective approach to the diagnosis and management of abnormal labor. *Bull N Y Acad Med.* 1972;48:842-58.
8. Blix E, Kumle M, Øian P. What is the duration of normal labour? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128:686-9.
9. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ ve ark. Anormal doğum. William Doğum Bilgisi. Cunningham FG, 21. baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2001, s429
10. Sokol RJ, Stojkov J, Chik L et all. Normal and abnormal labor progress: I. A quantitative assessment and survey of the literature. *J Reprod Med.* 1977;18:47-53.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of Labor. ACOG Practice Bulletin 10. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1999.
12. Le Ray C, Carayol M, Bréart G et all. PREMODA Study Group. Elective induction of labor: failure to follow guidelines and risk of cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:657-65.
13. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964;24:266-8.
14. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:623-8.
15. Ragnath M, McEwan AS. Induction of labour. *Obstet Gynecol* 2008;18:1-6
16. Bouvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006971.

17. Morey SS. ACOG develops guidelines for induction of labor. *Am Fam Physician*. 2000;62(2):445.
18. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD001338.
19. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000941.
20. ACOG Committee Opinion. American College of Obstetrician and Gynecologist. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003 May;101(5 Pt 1):1049-50.
21. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1535-42.
22. Gherman RB, Heath T. Trial of labor after cesarean delivery: a pilot study of oral misoprostol for preinduction cervical ripening, *Obstet Gynecol* 2001; 97: 68
23. Choy-Hee L, Raynor BD. Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1115-7.
24. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155 (Replaces guideline Number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89:319-31.
25. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol*. 1906;34:163-206.
26. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:594-608.
27. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:225-8.
28. Seitchik J, Amico JA, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. V. An alternative oxytocin regimen. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:757-61.
29. Thornton S, Davison JM, Baylis PH. Effect of human pregnancy on metabolic clearance rate of oxytocin. *Am J Physiol*. 1990;259:R21-4.
30. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:594-608.

31. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:594-608.
32. National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline on induction of labour. London: NICE. www.nice.org.uk.
33. Embrey MP, Mollison BG. The unfavourable cervix and induction of labour using a cervical balloon. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1967;74:44-8.
34. Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J et al. Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51:621-7.
35. Pettker CM, Pocock SB, Smok DP et al. Transcervical Foley catheter with and without oxytocin for cervical ripening: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1320-6.
36. Lin MG, Reid KJ, Treaster MR et al. Transcervical Foley catheter with and without extraamniotic saline infusion for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:558-65.
37. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD000451.
38. Karjane NW, Brock EL, Walsh SW. Induction of labor using a foley balloon, with and without extra-amniotic saline infusion. *Obstet Gynecol.* 2006;107:234-9.
39. Guinn DA, Davies JK, Jones RO, Sullivan L, Wolf D. Labor induction in women with an unfavorable Bishop score: randomized controlled trial of intrauterine Foley catheter with concurrent oxytocin infusion versus Foley catheter with extra-amniotic saline infusion with concurrent oxytocin infusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:225-9.
40. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1039-44.
41. Levey KA, MacKenzie AP, Stephenson C et al. Increased rates of chorioamnionitis with extra-amniotic saline infusion method of labor induction. *Obstet Gynecol.* 2004;103:724-8.
42. Guinn DA, Goepfert AR, Christine M et al. Extra-amniotic saline, laminaria, or prostaglandin E(2) gel for labor induction with unfavorable cervix: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2000;96:106-12.
43. Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003250.

44. Smyth RM, Alldred SK, Markham C. Amniotomy for shortening spontaneous labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006167.
45. Smith CA, Crowther CA. Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002962.
46. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002865.
47. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003097.
48. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Corticosteroids for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003100.
49. Thomas J, Kelly AJ, Kavanagh J. Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003393.
50. Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol.* 2000;96:549-53.
51. Osman I, MacKenzie F, Norrie J et al. The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin E2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1012-21.
52. Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B et al. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:50.e1-5.
53. Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Aug;78(2):139-45.
54. Leroy MJ, Lugnier C, Merezak J et al. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic AMP-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Signal.* 1994;6:405-12.
55. Sharma JB, Pundir P, Kumar A, Murthy NS. Drotaverine hydrochloride vs. valetamat bromide in acceleration of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74:255-60.
56. Singh KC, Jain P, Goel N, Saxena A. Drotaverine hydrochloride for augmentation of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;84:17-22.
57. Roy A, Patra KK, Mukhopadhyay S, Guha S. Study of drotaverine on first stage of labour and pregnancy outcome. *J Indian Med Assoc.* 2007;105:450, 452.

58. Gupta B, Nellore V, Mittal S. Drotaverine hydrochloride versus hyoscine-N-butylbromide in augmentation of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100:244-7.
59. Kuruvila S, Jasper P, Peedicayil A, Mathai M. A randomized controlled trial of valethamate bromide in acceleration of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;38:93-6.
60. Batukan A.C, Özgün M.T, Türkyılmaz Ç ve ark. Effect of valethamate bromide in acceleration of labor: a double-blind placebo-controlled trial. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006;7(3):202-205
61. Sirohiwal D, Dahiya K, De M. Efficacy of hyoscine-N-butyl bromide (Buscopan) suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 200;45:128-9
62. Samuels LA, Christie L, Roberts-Gittens B et al. The effect of hyoscine butylbromide on the first stage of labour in term pregnancies. *BJOG.* 2007;114:1542-6.
63. Guiavarc'h R. Study of hyoscine N-butyl bromide during labor. *Sem Hop Ther Paris.* 1960;36:442-7.
64. van den Haute C. Use of N-butyl hyoscine bromide in obstetrics. *Brux Med.* 1961;41:905-17.
65. Guerra Cepeda A, Delgado Urdapilleta J, González Ramírez R, Moysen Solorio R. Combination of N-butyl-bromide of hyoscine and phenyldimethylpyrazolone-methylmethane sodium sulfonate in labor. *Ginecol Obstet Mex.* 1965;20:585-92.
66. Romero Salinas G, Ruiz Velasco V, Pèrez Tamayo L et al. Effect of N-butyl hyoscine bromide on the 1st period of labor. *Ginecol Obstet Mex.* 1974;35:291-9.