

Prostaglandin E₂ Jel'in Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonunda Kullanımı

THE USE OF PGE₂ GEL IN CERVICAL MATURATION AND DELIVERY INDUCTION

İptisam İpek MÜDERRİS*, Zafer TİFTİK**, Mülazım YILDIRIM***,
Akgün YILDIZ***, Haldun GÜNER***, Rifat Hakkı GÜRİSOY***

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve ABD

Bünyan Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı KAYSERİ

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD ANKARA

ÖZET

Amaç: Prostaglandin E₂ (PGE₂) jetinin servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkisinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Materyal ve Metod: Prostaglandin E₂ (PGE₂) türevi olan Dinoproston (Cerviprost) 0.5 mg'lık jel halinde intraservikal olarak değişik endikasyonlarla doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşma gerektiren 50 hastaya uygulandı. Hastalar nullipar ve multipar olarak, ayrıca 16-24, 25-33 ve 34-42 hafta olarak 3 gruba ayrıldı. PGE₂ jel uygulandıktan sonra Bishop skor farkları ve indüksiyon-doğum intervalleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Pariteye göre yapılan karşılaştırmada hastalar arasında uygulamadan sonraki Bishop skorları ve indüksiyon doğum intervalleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Gebelik haftalarına göre ise Bishop skor farkı bakımından yapılan karşılaştırmada her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Hastaların %84'ü vajinal yol ile, %16'sı da sezaryen ile doğum yaptı.

Sonuç: Genel olarak PGE₂ jel uygulaması ile %96 başarı, %4'de başarısızlık elde edildi. İndüksiyon doğum intervali 14-18 saat arasında idi. PGE₂ jel uygulaması ile ciddi tedavi gerektirecek sistemik yan etki görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandinler, Servikal olgunlaşma, Doğum indüksiyonu

T Klin Jinekolo Obst 1995, 5: 36-40

Maternal ve fetal nedenlere bağlı olarak, doğum indüksiyonuna çoğu zaman ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla servikal olgunlaşma ve indüksiyon için çeşitli

Geliş Tarihi: 26.12.1994

Yazışma Adresi: İptisam İpek MÜDERRİS
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
38039 KAYSERİ

SUMMARY

Objective: The investigation of the effect of PGE₂ gel in cervical maturation and delivery induction.

Institution: Department of Gynecology and Obstetrics, Gazi University Medical Faculty.

Material and Method: Dinoproston (Cerviprost), a prostaglandin E₂ (PGE₂) derivative, 50 mg in an intracervical gel form, was applied to 50 patients with various indications for induction of labor and cervical priming. Patients were classified into two groups, according to their parity, as nulliparous or multiparous and into 3 groups for their gestational age as 16-24, 25-33 and 34-42 weeks. Differences in Bishop score and induction-delivery intervals were compared after the PGE₂ application.

Findings: There was no statistically significant difference between postapplication Bishop scores and induction-delivery intervals according to the parity ($p>0.05$). When differences in Bishop scores were compared according to the gestational age, there were significant differences among all 3 groups ($p<0.05$). While 84% of patients gave birth by vaginal delivery, 16% were delivered cesarean section.

Results: In general, a 96% success has been obtained with a failure of 4% of the cases. Mean induction-delivery intervals were between 14-18 hours. There were no significant systemic side effects, necessitating additional therapy.

Key Words: Prostaglandins, Cervical maturation, Induction of labor

T Klin J Gynecol Obst, 1995, 5. 36-40

metodlar olmasına karşın en ideal olanı hakkında fikir birliği henüz sağlanmamıştır (1).

Gebelik sonlandırılmasında eylem indüksiyonu için tıbbi ve cerrahi yöntemler kullanılabilir. Tıbbi yöntem olarak oksitosin ve prostaglandinler en sık kullanılan ajanlardır.

Intravenöz infüzyon şeklinde oksitosin doğum eyleminin elektif olarak başlatılması veya eylemin stimülasyonu için başarıyla kullanılmıştır. Servikal olgun-

laşma olmadığı durumlarda tek başına oksitosin verildiğinde, eylem başlangıcı-doğum intervalinin uzun olması en önemli dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır. Oksitosin uzun süreli ve intravenöz sıvılarla verildiğinde su intoksikasyonu ve maternal ölüm bildirilmiştir (2). Prostaglandinler eylem indüksiyonu için İntravenöz, oral, bukkal, ekstraamniotik, vajinal, servikal veya rektal yolla verilebilir (2,3). Lokal hormon (PGE₂) uygulanması target organda etkisini artırır ve sistemik yan etkisini azaltır (4).

Oksitosinin servikal olgunlaşma olmadan eylem indüksiyonunda ve mid trimesterdeki gebeliklerin sonlandırılmasındaki başarısızlığı göz önüne alınarak bu çalışmada PGE₂'nin lokal yolla uygulanmasının servikal değişiklikleri oluşturmada ve kontraksiyonları başlatmadaki etkinliği değerlendirildi. Bu amaçla mid trimester abortus endikasyonu olan hastalar ile uygunsuz Bishop skoru (BS) olup doğum indüksiyonu yapılacak olgularda PGE₂ jel intraservikal olarak uygulandı. Elde edilen sonuçlara göre yöntemin etkinliği ve komplikasyonları tartışıldı.

MATERYEL VE METOD

22.08.1989-30.08.1991 tarihleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında maternal veya fetal nedenlere bağlı doğum indüksiyonu gerektiren 30 primipar ve 20 multipar, gebelikleri 16-42 hafta arasında olan toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 16-24, 25-33 ve 34-42 gebelik haftasında olacak şekilde üç gruba bölünerek incelendi. Travay indüksiyon endikasyonları intrauterin eksitus, fetal anomali, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve surmatürasyon idi.

PGE₂ uygulamadan önce gebelere 30 dakika süreyle kardiokotografik tetkik yapıldı. Sistemik muayene yapılarak ateş, nabız, tansiyon arteriyel, solunum hızı, kontraksiyon sıklığı, şiddeti, süresi ve fetal kalb atım sayısı kaydedildi. Vajinal muayene ile Bishop skoruna bakıldı.

Cerviprost verildikten 12 saat sonra kontraksiyonlar aktif olarak başlamamışsa hastalara ek olarak oksitosin infüzyonu başlandı. Doğumdan sonra yenidoğan Apgar skorlaması yapıldı.

0.5 mg. PGE₂ jel (Dinoprost) intraservikal olarak uygulanmaya hazır hale getirildikten sonra şu şekilde uygulandı: Hasta lltotomi pozisyonunda iken spekulum ile serviks görünür hale getirildi. Serviks temizliği yapıp kateter kanal içine sokulup internal os'a kadar itildi. (Bu noktada genellikle hafif bir direnç hissedilir). Kateterin ucu internal os'a dayandığında jel servikal kanal içine verilmeye başlandı, aynı esnada kateter yavaşça geriye doğru çekilerek servikal kanalın tamamının jel ile dolması sağlandı. Uygulama tamamlandıktan sonra eksternal os'ta az miktarda jel görüldü. Uygulamadan sonra hastalar 30 dk. sırtüstü yatırıldı. Uygulamadan 6 saat sonra başlamak üzere her 2

saatte bir hastalar vajinal olarak muayene edilip servikal matürasyon değerlendirilerek kaydedildi. Yeterli matürasyon sağlanamayan hastalarda 24 saat sonra tekrar PGE₂ jel tatbik edildi. Bulguların istatistiksel analizinde Student-t ve Chi Square testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 30 primipar ve 20 multipar olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması (OrttSE) 26.32±4.86. grávida 2.02+1.51, parité 0.66±1.02, gebelik haftası 32.78+9.02 ve Bishop skoru 2.08+1.25 olarak bulundu. Hastaların 20'sine (%40) intrauterin eksitus (İUEX), 4'üne (%8) pregnaney induced hypertension (PIH), 2'sine (%4) oligohidramios, 15'ine (%30) gün aşımı, 5'ine (%10)'de fetal anomali nedeniyle doğum indüksiyonu uygulandı.

Primipar ve multipar hastalar arasında jel uygulamadan önce ve sonraki Bishop skor farkları, İndüksiyon-doğum intervali, uygulanan cerviprost adetleri, oksitosin gereken durumlar ve sezaryen oranı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Çalışmamızın bu iki grubu arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Pariteye göre cerviprost jel uygulamadan önce ve uygulamadan 9 saat sonraki Bishop skorları özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Nullipar ve multipar hastalarda cerviprost jel uygulamadan önce ve uygulamadan sonraki Bishop skorları arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.0001, p<0.001).

Çalışmaya alınan vakaların gestasyonel yaşları 16-42 haftalar arasında olup 16-24, 25-33 ve 34-42 gebelik haftasında olacak şekilde 3 gruba bölünerek incelendiler (Tablo 3).

Gruplar arasında yapılan analizlerde 16-24 gebelik haftası ile 34-42 gebelik haftası arasında jel uygulamadan önce Bishop skoru bakımından İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Jel uygulamadan sonraki Bishop skorunda yapılan karşılaştırmalarda 16-24 ile 25-33 gebelik haftası arasında, 16-24 ile 34-42 gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). 25-33 ile 34-42 gebelik haftaları arasında ise PGE₂ jel uygulamadan sonraki Bishop skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Çalışmaya alınan 50 hastanın 42'si (%84) spontan vajinal yolla, 8'i (%16) sezaryen ile doğum yaptı. Sezaryen endikasyonları ise 5'i (%10) baş pelvis uygun-suzluğu, 2'si (%4) fetal distres, 1'i (%2) kontrol altına alınamayan şiddetli preeklampsi idi. Baş pelvis uygun-suzluğu nedeniyle sezaryene alınan hastaların yenidoğan ağırlığı ortalama 3700 g. idi. 39 gebelik haftasındaki bir hasta eklampsi nedeniyle, fetal hipoksiye bağlı derin fetal bradikardi gelişmesi üzerine sezaryene alındı ve bebek 1.dk 2, 5.dk 4 apgaria doğdu. Postpartum 4. saatte bebek kaybedildi.

Tablo 1. **PGE₂** Jel (Cerviprost)-doğum eylemi özellikleri ilişkileri
Table 1. The relationship of delivery induction and **PGE₂** gel.

	PG öncesi BS Ort±SE	PG sonrası BS Ort±SE	İndüksiyon doğum intervalı Ort±SE (saat)	Cerviprost adedi Ort±SE	Sezaryen oranı		Oksitosin gerekten olgular	
					n	%	n	%
Primipar	2.13±1.25	7.33±3.54	19.10±11.27	1.13±0.34	7	14	21	42
Multipar	2.00±1.29	6.65±4.14	16.15±10.05	1.25±0.55	1	2	17	34

Tablo 2. Pariteye göre Bishop skoru özellikleri (Ort±SE)
Table 2. The Bishop score according to parity.

	Nullipar n=30	Multipar n=30
Jel öncesi Bishop skoru	2.13±25	2.00±29
Jel sonrası Bishop skoru	7.33±54	6.65±14
p	<0.0001	<0.001

Cerviprost jel uygulanan canlı gebeliklere 2,4,6 ve 8 saat sonra kardiyotokografik tetkik yapıldı. 48 hastada (%96) kaydedilen traselerde patolojik paterne rastlanmadı. İki hastada (%4) uygulamadan yaklaşık 6-7 saat sonra geç deselerasyonlar görüldü. Maternal morbidite bakımından da araştırılan hastaların sadece 3 (%6)'ünde proaglandin E2 jel uygulamasına bağlı yan etki görüldü. Bunlardan 1 hastada abdominal kramp ve flushing, 1 hastada bulantı ve kusma, 1 hastada da bulantı, kusma ve flushing birlikte görüldü. Yan etki görülen hastalarda ek tedavi gerekmedi.

TARTIŞMA

İlk defa 1974'de Calder (5) tarafından prostaglandin E2 uygulanması ile servikal olgunlaşmanın elde edildiği bildirilmiştir. Takip eden yıllarda bu konuda çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır. Lokal PGE₂'nin servikal olgunlaşma ve eylem indüksiyonunda efektif, güvenilir ve popüler metod olduğu bildirilmiştir (6,7,8).

Utérin serviks kollagen dokusuna **PGE₂** ve PGF_{2a}'nın lokal etkisiyle myometriumun sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonu sellüler sıvı içine serbestleştirilir, bu da kas fibrillerinin kontraktil aktivitesini stimüle eder (6,9,10). Serviksin spontan olgunlaşması myometrial aktivite ile servikal kollagen üzerine PGE₂'nin lokal etkisinin kombinasyonudur (6,10).

24 nullipar ve 24 multipar hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 6 saat sonra Bishop skorunda nullipar hastalarda 3.4±1.7mm, multipar hastalarda ise 3.4±2.3 mm kadar değişiklik olmuş, 12 saat sonraki Bishop skorunda da nullipar ve multipar hastalar arasında önemli fark gözlenmemiştir (11). Bizim serimizdeki nullipar ve multipar hastalar arasında da **PGE₂** öncesi ve sonrası Bishop skorunda anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Yani **PGE₂** serviksi nullipar ve multipar hastalarda benzer şekilde olgunlaştırmaktadır. Nullipar ve multipar hastalar indüksiyon-doğum intervali bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Yine bir çalışmada 35 nullipar hasta ve 35 multipar hastaya **PGE₂** jel verilmiş ve 24 saat içerisinde doğum yapan hasta oranı araştırılmış olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir (11).

Vajinal yolla doğum ve sezaryen oranlarımız çeşitli araştırmaların sonuçları ile benzerdir. Bir çok çalışmada %80-85 oranında spontan vajinal yolla doğumun olduğu gösterilmiştir (12,13,14). Sezaryen oranı ise, Noah ve ark (15)'nin yaptığı çalışmada %10 civarında bulunmuştur. Prince ve ark (16) 200 term gebe üzerinde yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda III. trimester multipar ve nullipar hastaları birlikte değerlendirdiğimizde sezaryen oranımız %16'dır.

Mac Kenzie ve ark (17) multigravid hastaların sadece intraservikal jel uygulandıktan sonra eyleme girdikleri, eylem sürelerinin kısa olduğunu, nullipar hastaların %34, multipar hastaların da %33'ünde daha sonra oksitosine gereksinim olduğunu gözlemişlerdir. Bizim çalışmamız da, oksitosin gereksinimi nullipar hastalarda %42, multipar hastalarda ise %34 olarak bulundu.

Ekman (12) ve Montan (6) ve çalışmalarında hastaların %60'ında tek doz **PGE₂** jel uygulamasının yeterli olduğunu göstermişlerdir.

Gebelik haftası ile **PGE₂** aplikasyon sayısı arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu, gebelik haftası büyüdükçe, multidoz uygulama ihtiyacının azaldığı bildirilmektedir (11,16). Bizim olgularımızda ise 16-24 haftalık gebeliklerde 1.23, 25-33 haftalık gebeliklerde 1.27, 34-42 haftalık gebeliklerde ise 1.12 olan ortalama aplikasyon sayıları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir. Bu farklılık bizim serimizde olgu sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabilir.

Lokal olarak **PGE₂**'nin etkisi birkaç dakika ile birkaç saat içerisinde görülür. **PGE₂** lokal olarak aktif metabolitlerine biyotransforme olur. Sistemik sirkülasyona geçerek akciğer ve karaciğerde inaktive olurlar. Maternal kusma, ateş, diare gibi yan etki görülme insidansı çok düşük olup, genellikle vakaların %0.2'sinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (1,15,18,19).

Tablo 3. Gebelik haftasına göre doğum eylemi özellikleri (Ort±SE)**Table 3. Delivery induction according to gestational time.**

	16-24 Hafta (n-13)	25-33 Hafta (n-11)	34-42 Hafta (n-26)
Jel öncesi Bishop skoru	1.30±1.18	2.00±1.09	2.50±1.20
Jel sonrası Bishop skoru	4.46±3.52	7.54±4.10	8.15±3.20
Jel öncesi ve sonrası Bishop skoru farkı	3.15±1.78	5.54±3.38	6.65±5.44
indüksiyon- doğum intervalı (Saat)	18.69±10.40	14.72±6.98	18.07±12.77
Cerviprost adedi	1.23±0.43	1.27±0.64	1.11±0.32

intraservikal PGE2 jel verilen 55 vakalılık bir çalışmada, 3 olguda yan etki olarak bulantı görülmüştür (20). Bizim çalışmamızda da herhangi bir medikasyona gerek duyulmayacak derecede hafif alt abdominal kramp, bulantı-kusma ve flushing gibi yan etki toplam 3 (%6) olgumuzda görüldü. Biz olgularımızdan bu sistemik yan etkilerin yüksek bir oranda ortaya çıkmasını PGE2 jel'in servikal kanaldan intrauterin ekstraamniyotik sahaya kaçmış olabileceği ihtimaline bağlıyoruz. Çeşitli yayınlarda servikal laserasyon, uterin rüptür postpartum kanama gibi komplikasyonların son derece nadir ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (1,15,21,22). Bizim olgularımızın da hiçbirinde benzer doğum komplikasyonlarına rastlanmadı.

Ayrıca PGE1 analogu olan Misoprostol erken gebelikte çalışılmasına rağmen son trimester doğum indüksiyonunda kullanımı ile ilgili sınırlı veri vardır (23). 112 hasta üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada Misoprostol'un servikal olgunluğu sağlayacak aktif travaya neden olan uterin kontraksiyonları daha çabuk başlattığı görülmüştür (24).

Sonuç olarak II. trimester gebeliklerin sonlandırılması veya doğum indüksiyonu amacıyla PGE2 jel uygulanması, yöntemin doğru tatbiki ve hastalara, n yakın takibi şartıyla, yan etkisi az ve etkinliği yüksek bir yöntem olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction for labor; a critical analysis. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:529-34.
2. Sokol RJ, Brindley BA. Practical diagnosis and management of abnormal labour. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, eds. Danforth's obstet-

rics and gynecology. Philadelphia: JB Lippincot Company 1990:585-637.

3. Swahn ML, Bygdeman M. Medical methods to terminate early pregnancy. In: Bygdeman M, eds. London: Bailliere's clinical obstetrics and gynecology. Bailliere Tindall 1990: 4:293-306.
4. Aksu F. Prostaglandinler ve reproduktive sistem. In: Atasü T, Şahmay S, editörler. Reprodüktif endokrinoloji. İstanbul: Jinekolojik Endokrinoloji Derneği yayını 1990: 121-34.
5. Calder AA, Embrey MP, Hiller K. Extra-amniotic PGE₂ for the induction of labour at term. J Obstet Gynecol (Br Common W) 1974; 81:39-46.
6. Ekman G, Forman A, Marsal K, Ulmsten U. Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂'in viscous gel for cervical priming and induction of labor at term in patients with an unfavourable cervical state. Am J Obstet Gynecol 1983; 147:656-61.
7. Shaala S, Darwish E, Anwar M, Rocca M, Ismail AAA. Cervical prostaglandin injection: A novel method of administration for ripening the cervix and induction of labor. Int J Gynecol Obstet 1989; 30:221-3.
8. The National Institute of child health and human development network of maternal fetal medicine unit: A clinical trial of induction of labor versus expectant management in post-term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 716-23.
9. Laube DW, Zlatnik F J, Pitkin RM. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E₂ intracervical gel. Obstet Gynecol 1986; 68:54-7.
10. Carsten ME, Miller JD. Effects of prostaglandin and oxytocin on calcium release from a uterin microsomal fraction. J Biol Chem 1977; 252:1576-80.
11. Mainprize T, Nimrod C, Dodd G, Persaud D. Clinical utility of multiple dose administration of prostaglandin E₂ gel. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:341-3.
12. Montan S, Ekman G, Sjoberg NO, Ulmsten U. Cervical priming and/or induction by intracervical application of PGE₂-gel in term patients with pre-eclampsia and unfavorable cervical states. Gynecol Obstet Invest 1985; 20:57-61.
13. Fiestas-Hammler A, Argiriou CH. Induction of labor in risk pregnancies with intravaginal application of prostaglandin E₂ tablets. Rio de Janeiro. XII World Congress of Gynecology and Obstetrics. Brasil: October 1988:23-28.
14. Williams JK, Lewis LM, Cohen RG, O'Brien FW. The sequential use of estradiol and prostaglandin E₂ topical gels for cervical ripening in high-risk term pregnancies requiring induction of labor. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:55-8.
15. Noah ML, De Coster JM, Fraser TJ, Orr JD. Preinduction cervical softening with endocervical PGE₂ gel. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66 3-7.
16. Prince R, Neilson DR, Boltun RN, Mark III C, Watson P. Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E₂ gel. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:1275-79.

17. Mac Kenzie I, Embrey M. The influence of preinduction vaginal prostaglandin E₂ gel upon subsequent labour. Br J Obstet Gynecol 1978; 85:657-61.
18. Ulmsten U, Wingenip L, Ekman G. Local application of prostaglandin E₂ for cervical ripening or induction of term labor. Clin Obstet Gynecol 1983; 26:95-105.
19. Soysal ME, Doğan M, Kanı S, Batioğlu S, Gökmen O. Post-term gebeliklerde eylem indüksiyonunun perinatal morbiditeye etkisi, PGE₂ jelinin rolü. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler 1992; 3:49-52.
20. Müngen E, Yergök YZ, Ertekin AA, Bilgin H, Ülgenalp i. Intraservikal dinoproston (PGE₂) jel ile 2. ve 3. trimester gebeliklerde serviksin olgunlaştırılması ve eylem indüksiyonu. Jinekoloji Obstetrik 1994; 4:173-77.
21. Goyert GL, Manana FG. Management of uterin hyperstimulation after prostaglandin E₂ administration. Obstet Gynecol 1987; 70:468-70.
22. Eldter MG. Uterine rupture with the use of vaginal prostaglandin E₂. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:342.
23. Sanchez-Romos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, et ai. Labor induction with prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin, A randomized trial. Obstet Gynecol 1993; 81:332-6.
24. Kanadalı S, Zor N, Bukan B, Kumtepe Y. Term gebelerde travay indüksiyonunda misoprostol ile oksitosin-PGE₂ jel'in karşılaştırılması. Kadın Doğum Dergisi 1994; 10:133-6.