

Intraservikal Dinoproston (PGE2) Jel ile 2. ve 3. Trimester Gebeliklerde Serviksin Olgunlaştırılması ve/veya Eylem İndüksiyonu

RIPENING OF THE CERVIX AND/OR LABOR INDUCTION WITH INTRACERVICAL DİNOPROSTON (PGE2) GEL IN PATIENTS AT SECOND ANT THIRD TRIMESTERS OF PREGNANCY

Ercüment MÜNGEN*, Yusuf Z. YF..RGÖK*, A. Aktuğ ERTEKİN*, Halis BİLGİN*, İnal ÜLGENALP*

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İSTANBUL

** GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

ÖZET

Amaç: 2. ve 3. trimester gebeliklerde serviksin olgunlaştırılması ve/veya eylem indüksiyonunda intraservikal PGE2'nin etkinliğini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yarı: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi ve SSK Bakırköy Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Materyal ve Metod: Gebelik terminasyonu veya eylem indüksiyonu endikasyonu bulunan ancak serviksi olgunlaşmamış (Bishop skoru 5 ve daha az olan) ikinci ve üçüncü trimesterdeki 55 gebeye intraservikal 0.5 mg dinoproston (PGE2) jel uygulandı. Uygulamadan 8 saat sonra servikal skor tekrar değerlendirilerek oksitosin indüksiyonu başlandı. Olgular uterin aktivite ve/veya fetal kalp atımları yönünden eksternal kardiyotokografi ile yakından takip edildiler.

Bulgular: Intraservikal PGE2 uygulaması ile servikal skorda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye tesbit edildi ($p<0.01$). 15 olguda (%27.3) oksitosin ile indüksiyona gerek kalmadan doğum gerçekleşti. 5 olguda (%9.1) sezaryen gerekli oldu. Intraservikal PGE2 jel uygulanmasına bağlı maternal veya perinatal yan etki gözlenmedi.

Sonuç: 2. ve 3. trimester gebelerde 0.5 mg intraservikal jel uygulaması serviksin olgunlaştırılması ve/veya eylem indüksiyonunda etkili, güvenli ve gerekli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandin E2, Olgunlaşmamış serviks, Eylem indüksiyonu

T Klin Jinekoloj Obst 1994, 4:173-177

Geçmişte, serviks sadece pasif bir yapı olarak kabul edildiğinden, doğum fizyolojisi ile ilgili araştırmalar uterus kontraksiyonları ve miyometriyumunu stimüle edici ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştı (1,2). Ancak, serviksin

Geliş Tarihi: 25.03.1994

Kabul Tarihi: 27.06.1994

Yazışma Adresi: Dr.Ercüment MÜNGEN
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi
İSTANBUL

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

SUMMARY

Objective: The aim of present study was to investigate the effect of intracervically applied PGE2 gel on cervical ripening and/or labor induction.

Institution: GATA Haydarpaşa Training Hospital and SSK Bakırköy Maternity and Child Hospital

Materials and Methods: Fifty five pregnant women with unripe cervix (Bishop score <5) at second and third trimesters of gestation in whom termination of pregnancy or labor induction was indicated were given 0.5 mg of PGE2 gel intracervically. Eight hours after PGE2 application, cervical score was reevaluated and intravenous infusion of oxytocin was instituted. All patients were monitored for uterine activity and/or fetal heart rate by external cardiotocography.

Results: Intracervical application of 0.5 mg PGE2 gel led to statistically significant improvement in Bishop score ($p<0.01$). In 15 patients (27.3%) application of intracervical PGE2 gel resulted in labor and intravenous infusion of oxytocin was not required to effect delivery. In only five cases (9.1%) cesarean section was required. No adverse maternal or perinatal effects were observed due to PGE2 gel.

Conclusion: Intracervical application of 0.5 mg PGE2 gel in patients at second and third trimesters of gestation is effective, safe and indicated in ripening of the cervix and/or labor induction.

Key Words: Prostaglandin E2, Unripe cervix. Labor induction

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4:173-177

gerçekten dinamik bir organ olduğu, geç gebelik dönemi ve doğum eylemi esnasında biofizik ve biokimyasal değişiklikler geçirdiği bugün bilinmektedir (3,4). Doğum eylemi esnasında uterin kontraksiyonlarla buna karşı koyan servikal rezistansın etkileşimi söz konusudur. Günümüzde eylem indüksiyonu için uterus kontraksiyonlarını uyarmanın yanısıra, serviksin dilatasyona karşı direncini azaltan, servikal olgunlaşmayı hızlandıran yöntemler de kullanılmaktadır (5,6).

Eylem indüksiyonu için en çok kullanılan, etkili ve güvenli yöntem intravenöz oksitosin infüzyonudur. An-

cak oksitosin ile indüksiyonun başarısı büyük ölçüde serviksin olgunlaşma durumuna bağlıdır. Oksitosin indüksiyonunun servikal olgunlaşma üzerine herhangi bir etkisi yoktur (7).

Termde olgunlaşmamış serviksi olan gebelerde intraservikal veya intravaginal gibi lokal PGE₂ uygulamalarının, serviksin olgunlaşmasını sağlamada ve/veya eylem indüksiyonunda etkili olduğu bildirilmektedir (8,9).

Vaginal uygulama kolay olmasına karşın, nisbeten yüksek dozların (2-5 mg) gerekmesi ve ilacın hızla sistemik dolaşıma geçmesinden dolayı, gastrointestinal yan etkilere ve uterin hiperkontraktileteye neden olabilir (8,10). intraservikal uygulamada, çok daha düşük dozlarda (0.5 mg) PGE₂ kullanılarak minimal yan etki insidansı ile servikal olgunlaşma ve/veya eylem indüksiyonunun sağlanabileceği bugün genellikle kabul edilmektedir (6,9,11,12).

Bununla birlikte yakın zamanlarda yapılan randomize çift kör bir çalışmada, oksitosinle eylem indüksiyonundan önce tek doz intraservikal PGE₂ uygulamasının servikal skor, doğum süresi, komplikasyonsuz spontan doğum ve sezaryen oranı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (13).

Çalışmamızın amacı, 2. ve 3. trimester gebeliklerde serviksin olgunlaştırılması ve/veya eylem indüksiyonunda intraservikal 0.5 mg PGE₂'nin etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi ile Bakırköy Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran, gebeliğin sonlandırılması veya eylem indüksiyonu endikasyonu bulunan servikal skoru düşük (Bishop skoru <5) 55 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Olguların gebeliği sonlandırma veya eylem indüksiyonu endikasyonları Tablo 1 de görülmektedir.

Olgular tam bir genel anamnez ve sistemik muayenenin yanısıra obstetrik ve jinekolojik olarak değerlendirilerek; prostaglandinlere hipersensitivite, astım, glökom anamnezi olan, plasenta previa, sefaiopelvik uygunsuzluk, anormal prezentasyon, nedeni bilinmeyen uterin kanama, ikiz gebelik, membran rüptürü, fetal distress, geçirilmiş sezaryen ya da hysterotomisi olan olgular çalışmaya alınmadılar.

Çalışma grubunda ortalama gebelik haftası 35.5+6.7 idi. Olgular 15-43 gebelik haftaları arasındaydı. 2 olgu (%3.6) 15-19, 4 olgu (%7.3) 20-27, 23 olgu (%41.8) 28-37, 16 olgu (29.1) 38-41 gebelik haftalarında 10 olgu ise (%18.2) 42 gebelik haftası ve üzerindediydi.

Ortalama anne yaşı 26.1+4.6 olup, olgular 17-38 yaşlar arasında değişmekteydi. 4 olgu (%7.3) 15-20, 25 olgu (%45.5) 21-25, 19 olgu (%34.5) 26-30, 4 olgu (%7.3) 31-35 yaş grubunda, 3 olgu ise (%5.4) 35 yaş

Tablo 1. Gebeliği sonlandırma veya eylem indüksiyonu endikasyonları.

Table 1. Indications for termination of pregnancy or labor induction.

Endikasyon	Olgu sayısı ve oranı
Missed abortion	4(%7.3)
In utero mort fetalis	8(%14.5)
In utero mort fetalis+preeklampsi	3(%5.5)
Miad geçmesi (+10 gün ve üzeri)	13(%23.6)
Preeklampsi	15(%27.3)
Rh uygunsuzluğu	1(%1.8)
Anomalili fetus	11 (%20)
Hidrocefali	1
Anensefali	7
Hidrocefali+spina bifida	2
Sakral teratom	1

üzerindeydi. Olguların 32'si (%58.2) nullipar, 11'i (%20) primipar, 12'si (%21.8) multipardı. 49 olgu (%89) üçüncü trimester, 6 olgu (%1T) ikinci trimester gebeliği idi.

intraservikal uygulama için hazırlanmış ve 0.5 mg doğal PGE₂ (dinoprost) jel İçeren preparat piyasada iki bölmeli özel bir enjektör içinde bulunmaktadır (Cerviprost®). Enjektörün bir bölmesinde kuru faz olarak dinoprost (PGE₂) ve polidekstrin, diğer bölmesinde sıvı faz olarak serum fizyolojik bulunmaktadır. Intraservikal uygulama için preparatla birlikte özel kateteri de verilmektedir.

Uygulamadan önce hazır enjektör içindeki kuru ve sıvı fazlar karıştırılarak jel hazırlanır. Hasta litotomi pozisyonunda steril koşullarda serviks vizüalize edilir, temizlenir. Enjektörün kanülü internal os'a kadar itilir ve kanülü çekilirken jel servikal kanala enjekte edilir. Jelin internal os yukarısına veya vajene kaçmamasına dikkat edilir.

İn utero eksitus ve fetal anomali olguları uterin aktivite, diğer olgular uterin aktivite ve fetal kalp atımları yönünden monitorize edilerek yakından takip edildiler.

intraservikal 0.5 mg PGE₂ uygulamasından 8 saat sonra servikal skor değerlendirilerek intravenöz oksitosin indüksiyonu başlandı. Oksitosin infüzyonuna 2 mu/dk ile başlandı. 2-3 dakikada bir gelen optimal şiddette kontraksiyonlar oluşana kadar 30 dakikada bir 2 mu/dk'lık doz artırımları yapıldı; maksimum 24 mu/dk'ya çıkıldı. Servikal dilatasyon 4 cm olunca amniotomi yapıldı.

intraservikal PGE₂ uygulamasında önceki ve 8 saat sonraki servikal skorların karşılaştırılmasında, iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların intraservikal PGE₂ uygulamasından önceki ortalama servikal skoru 2.3+1.4, uygulamadan 8 saat sonra ortalama servikal skor 5.6+1.9 olarak bulun-

Tablo 2. Uygulama öncesi ve 8 saat sonraki servikal skor değerleri.

Table 2. Cervical scores before and 8 hours after PGE2 application.

PGE2 öncesi servikal skor	PGE2 sonrası servikal skor	Sonuç
2.3±1.4	5.6*1.9	p<0.01

Tablo 3. Olguların doğum veya gebelik sonlanma şekli.

Table 3. Pregnancy outcomes of cases.

Sonuç	Olgu sayısı ve yüzdesi
Normal spontan doğum	42(%76.4)
Sezaryen	5(%9.1)
Spontan abortus/revizyon küretaj	6(%10.9)
Vakum ekstraksiyon	2(%3.6)

du, arada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.01$)(Tablo 2).

0.5 mg intraservikal PGE2 jel uygulanan 55 olgunun 50'si (%90.9) vaginal yolla, 5'i ise (%9.1) sezaryen ile doğum yaptı. Olgularımızın gebelik sonlanma şekilleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3'de görüldüğü gibi 55 olgunun 42'si (%76.4) spontan doğum yapmış, 5 olguya (%9.1) sezaryen yapmak gerekmiştir. 24 haftadan küçük 6 olguya abortus sonrası revizyon küretaj uygulanmıştır. Spontan abortus yapan olgular dışındaki 49 olguda vaginal yolla doğum oranı %89.8, sezaryen oranı %10.2 olarak bulundu.

Sezaryen olan 5 olgudan 2'sine (ağır preeklampsi ve sürmatürasyon) fetal distress nedeni ile, 3 olguya ise başarısız induksiyon nedeni ile sezaryen yapıldı.

Olguların 2'sine doğumun ikinci evresinin uzaması ve fetal distress endikasyonları ile vakum ekstraksiyon uygulandı.

Çalışmamızda 1 olgu dışında yenidoğanların 1 ve 5 dakika apgar skorları 7 ve üzerinde idi. 39 haftalık ağır preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği endikasyonu ile dinoproston jel uygulanan bir hasta spontan vaginal 1600 gr bir bebek doğurmuş olup 1. dakika apgarı 5, 5 dakika apgarı 6 idi.

Çalışmamızdaki 55 olgunun 15'i (%27.3) oksitosin ile induksiyona gerek kalmadan, sadece intraservikal PGE2 jel ile travaya girmiş ve doğum gerçekleşmiştir. Bu gruba ortalama doğum süresi 7.5±1.4 saat olarak bulundu. Olguların uygulama öncesi ortalama servikal skoru 3.9±0.6 idi.

Bütün olguların ortalama vaginal doğum süresi 13.3±6.4 saat olarak bulundu.

28 haftadan küçük 6 olguda ortalama gebelik sonlanma süresi 9.9±6.4 saat idi. En erken gebelik son-

lanma süresi 5 saat, en geç gebelik sonlanma süresi ise 22 saat 45 dakika olarak gerçekleşti.

Doğumun vaginal gerçekleştiği 28 haftadan büyük 44 olguda ortalama doğum süresi 13.8±6.3 saat idi. Bu grupta en erken doğum süresi 4 saat 50 dakika, en geç 32 saattir. Olguların 16'sı (%36.4) 12 saat içinde, 24'ü (%54.5), 12-24 saat içinde, 4'ü (%9.1) 24-36 saat içinde doğurdu.

Vaginal doğuran 50 olgunun 211 (%42) 12 saat içinde, 25'i (%45.5) 12-24 saat içinde 4'ü (%7.3) 24-36 saat içinde doğum yaptı. Bu olgu grubunda en erken doğum süresi 4 saat 50 dakika, en geç 33 saattir.

Nulliparlarda vaginal yolla ortalama doğum süresi 14.8*7.2 saat, primiparlarda 12.3+5.4 saat, multiparlarda ise 10.1 +2.5 saat olarak bulundu.

Çalışmamızdaki 55 olgunun 3'ünde yan etki olarak bulantı görüldü. Bu yakınma tolere edilebilecek düzeydeydi. Ateş yükselmesi (38 oC üzeri), diare, abdominal kramp ve uterin hipertansiyon gibi yan etkiler gözlenmedi.

TARTIŞMA

Gebeliğin son dönemlerinde plasenta ve membranlarda oluşan prostaglandinlerin de yardımı ile servikste yumuşama, efasman ve dilataşyondan oluşan bir olgunlaşma süreci mevcuttur. Bu süreçte servikste belirgin biokimyasal ve biofiziksel değişiklikler meydana gelir ve sonuçta serviks dilataşyona olan rezistansı azalır (3,4). Ancak, tüm gebelerde bu olgunlaşma süreci gerçekleşmez ve gebelerin yaklaşık %10'u olgunlaşmamış bir serviksle terme ulaşır. Bu gebelerde induksiyonun başarı oranı azalmakta, sezaryen ve operatif doğum oranı artmaktadır (9). Doğumun gerçekleştirilmesi gereken servikal skoru düşük gebelerde servikal olgunlaşmayı sağlamak ve/veya eylem induksiyonu için son zamanlarda prostaglandinler yaygın olarak kullanılmakta ve hem 0.5 mg gibi düşük dozların yeterli olması hem de yan etkilerinin çok az olması nedeni ile intraservikal uygulama tercih edilmektedir (8,9).

Çalışmamızda intraservikal 0.5 mg PGE2 jel uygulamasından 8 saat sonra Bishop skoru değerlendirilerek oksitosin infüzyonuna başlandı. Bu interval çeşitli çalışmalarda 4-12 saat arasında değişmektedir (8,14).

Çalışmamızda intraservikal 0.5 mg PGE2 jel uygulamasından 8 saat sonra Bishop skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzleşme sağlanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 2); literatürdeki çalışmaların çoğunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,7,14-18).

intraservikal PGE2 jel genellikle tek doz kullanılmaktadır. Birden fazla doz kullanımıyla ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Prins ve Wiqvist yaptıkları çalışmalarda, intravaginal PGE2 jel kullanılan olgularda ikinci ve üçüncü doza gerek duyulurken, intraservikal PGE2 uygulanan olgularda birden fazla doz kullanımının tek doz uygulamaya üstün olmadığını bildir-

mişlerdir (19,20). Çalışmamızda da tek doz uygulama yapıldı.

Yapılan kontrollü çalışmalarda, plasebo grubu veya oksitosin indüksiyonu uygulanan hastalara kıyasla, intraservikal PGE2 jel ile tedavi edilen hastalarda doğum eyleminin başlayarak 24 saat içinde doğumun gerçekleşmesi oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (6,7,9,14,17). Rayburn, üçüncü trimesterde intraservikal PGE2 jel uygulanan çeşitli çalışmaların neticelerini değerlendirmiştir, bu çalışmalarda ki toplam 3313 gebenin %12-41'i oksitosinle stimülasyona gerek kalmadan travaya girmiştir; ortalama vaginal doğum süresi 11.3 saat olarak bulunmuştur (21). Çalışmamızda da 55 olgunun 15'inde (%27.3) oksitosin indüksiyonuna gerek kalmadan travay başlayarak 24 saat içinde doğum gerçekleşmiştir. Bu grupta ortalama doğum süresi 7.5±1.4 saat olarak bulundu.

Bishop skoru 5 ve altındaki olgularda intraservikal PGE2 jel ile serviks olgunlaştırıldıktan sonra oksitosin indüksiyonunun, sadece oksitosin indüksiyonuna kıyasla doğum eyleminin aktif fazını ve ikinci evresini önemli ölçüde kısalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (11,15).

Doğumun gerçekleştirilmesi endikasyonu bulunan serviksi olgunlaşmamış gebelerde intraservikal PGE2 uygulamasıyla, başarısız indüksiyon dahil herhangi bir nedene bağlı sezaryen oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir (11-15,18). Çalışmamızdaki, 3'ü (%5.4) başarısız indüksiyon olmak üzere %9.1 lik sezaryen oranı, serviksi olgunlaşmamış bir hasta grubu için düşük bir orandır.

Intraservikal ve intravaginal PGE2 uygulanan çalışmalarda 5. dakika apgar skorları genellikle normal bulunmuştur (8,9,14). Sosyal ve ark. intraservikal PGE2 ve takiben oksitosin indüksiyonu uygulanan postterm gebelerde, fetal iyilik hali devam ettiği sürece takibe devam edilen postterm hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha iyi perinatal sonuçlar elde etmişlerdir (12).

Intraservikal 0.5 mg PGE2 jel ve takiben oksitosin indüksiyonunda oluşan uterin kontraksiyon paternleri sadece oksitosin indüksiyonundakinden farklı değildir (11,15). İntravaginal uygulamada yüksek dozlar kullanıldığı için miyometrial aktivitenin intraservikal uygulamaya göre istatistiksel olarak önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (8).

Intraservikal 0.5 mg PGE2 uygulamasına bağlı uterin hiperstimülasyon, hipertermi veya ciddi gastrointestinal yan etkiler nadiren görülmektedir (9,12,13,17). Çalışmamızda bu tür yan etkiler görülmedi.

Yakın zamanda yapılan randomize, çift kör bir çalışmada, oksitosin indüksiyonundan önce tek doz intraservikal PGE2 uygulamasının servikal skor, doğum süresi, komplikasyonsuz spontan doğum veya başarısız indüksiyon dahil sezaryen oranı üzerine olumlu bir etkisi olmadığı öne sürülmüştür (13). Aynı çalışmada 1966-

1989 yılları arasında yayınlanmış randomize, kontrollü tüm araştırmaların metaanalizi yapılmış ve oksitosin indüksiyonundan önce tek doz intraservikal veya intravaginal PGE2 uygulamasının sezaryen oranlarını azaltmadığı bulunmuştur (13). Bu meta-analize sadece tek doz prostaglandin uygulanan çalışmalar alınmış ve sadece sezaryen oranları yönünden değerlendirilmiştir.

Bununla beraber, bir başka çalışmada, 1971-1990 yılları arasında serviksi olgunlaştırmak ve/veya eylem indüksiyonu için prostaglandin kullanılan, randomize-kontrollü tüm çalışmaların meta-analizi yapılmış ve servikal skor, doğum süresi, apgar skorları, sezaryen oranları gibi tüm parametreler değerlendirilmiştir; eğer endikasyon iyi seçilirse, intraservikal veya intravaginal prostaglandin uygulamasının yararlı ve gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (18).

Sonuç olarak, Bishop skoru uygun olmayıp gebeliğin sonlandırılması veya eylem indüksiyonu gereken ikinci ve üçüncü trimester gebeliklerde, serviks olgunlaştırılması ve/veya eylem indüksiyonu için intraservikal 0.5 mg PGE2 uygulaması etkili, güvenli ve gerekli bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Lindgren L. The physiology and pathology of the cervix during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand suppl* 1968; 47:37.
2. Lindgren L. The influence of uterine motility upon cervical dilatation in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:530.
3. 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* 1974; 120:641.
4. Stys SJ, Clewley WH, Meschia G. Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:414.
5. Ulmsten U, Ueland K. The forces of labor. Uterine contractions and resistance of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26:1.
6. Kimya Y, Kutlu Ö, Bilgin T, Tüfekçi M. İntracervikal prostaglandin E2 ve intravenöz oksitosin infüzyonunun gebelerde travayı başlatmadaki etkinliklerinin kıyaslanması. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1993; 7:103.
7. Ulmsten U, Wingerup L, Andersson KE. Comparison of prostaglandin E2 and intravenous oxytocin for induction of labor. *Obstet Gynecol* 1979; 54:581.
8. 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 unfavorable cervical state. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:657.
9. Wingerup L, Andersson KA, Ulmsten U. Ripening of the cervix and induction of labor in patients at term by single intraservikal application of prostaglandin E2 in viscous gel. *Acta Obstet Gynecol Scand suppl* 1979; 84:11.

10. MacKenzie İZ, Embrey MP. Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel. Br Med J 1977; 2:1381.
11. Gül T, Erden AC. Prostaglandin E2 jel ile doğum indüksiyonu. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1992; 6:233.
12. Sosyal ME, Doğan M, Kara S, Batioğlu S, Gökmen O. Post-term gebeliklerde eylem indüksiyonunun perinatal morbiditeye etkisi, PGE2 jelin rolü. Jinekoloji ve Obstetri'de Yeni Görüş ve Gelişmeler 1992; 3:49.
13. Owen J, Winkler CL, Harris BA, Hauth JC, Smith MC. A randomized, doubleblind trial of prostaglandin E2 gel for cervical ripening and meta-analysis Am J Obstet Gynecol 1991; 165:991.
14. Montan S, Ekman G, Sjöberg NO, Ulmsten U. Cervical priming and/or induction by intracervical application of PGE2 gel in term patients with preeclampsia and unfavorable cervical status. Gynecol Obstet Invest 1985; 20:57.
15. Ferguson JE, Ueland FR, Stevenson DK, Ueland K. Oxytocin-induced labor characteristics and uterine activity after preinduction cervical priming with prostaglandin E2 intracervical gel. Obstet Gynecol 1988; 72:739.
16. Trofatter KF, Bowers D, Gall SA. Preinduction cervical priming with prostaglandin E2 gel (prepidil). Am J Obstet IGynecol 1985; 153:268.
17. Ulmsten U, Wingerup L, Belfrage P, Ekman G, Wiqvist N. Intracervical application of prostaglandin gel for induction of term labor. Obstet Gynecol 1982; 59:336.
18. Keirse MJNC. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. J Reprod Med suppl 1993; 38:89.
19. Prins R, Nelson D, Boston R. Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:1275.
20. Wiqvist I, Norstrom A, Wiqvist N. Induction of labor by intracervical application of prostaglandin E2 in viscous gel. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65:465.
21. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:529.