



# Valetamat Bromürün Doğum Eylemini Hızlandırmadaki Etkisi: Plasebo Kontrollü, Çift Kör Bir Çalışma

Ahmet Cem BATUKAN, Mahmut Tuncay ÖZGÜN, Çağdaş TÜRKYILMAZ, Mehmet DOLANBAY, İpek İptisam MÜDERRİS

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey*

Received 27 April 2006; received in revised form 20 July 2006; accepted 28 July 2006

## Abstract

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

**Objective:** Although valethamate bromide is used liberally to facilitate cervical dilatation, there is little and inconclusive data about its efficacy. The aim of this study was to determine the effect of valethamate bromide on the duration of labor.

**Materials and Methods:** A total of 98 women with term pregnancies admitting to our clinic for vaginal delivery were included in this study. Patients were randomized to receive intramuscularly either 8 mg/ml valethamate bromide (n=48) or a similar amount of placebo (1 ml 0.9% NaCl; n=50) at the beginning of the active phase (i.e. cervical dilatation 4-5cm) of labor. The medications were given at hourly intervals for a total of three doses. Primary outcome measures were (1) time elapsed until the second stage of labor, (2) duration of the second stage of labor and (3) need for augmentation of labor with oxytocine. Secondary outcome measure was the subjective impression of the physician about the efficacy of the medication and associated adverse effects.

**Results:** Maternal age (25.6±5.7 vs. 26.4±6.3 years), gestational age at delivery (39.0±1.5 vs. 38.9±1.8 weeks), birth weight (3285±334 g vs. 3252±460 g) and parity (27/48 vs 28/50 primipara) of both groups were comparable (p>0.05). The active phase of labor was significantly shorter in the valethamate bromide group than in the placebo group (200.2±88.3 vs. 267.2±131.3 minutes; p=0.04). Valethamate bromide shortened the active phase of labor in primiparas (210.3±93.5 vs. 287.1±130.3 minutes; p=0.015) but not in multiparas (187.1±81.4 vs. 241.9±131.1 minutes; p=0.11). The duration of the second stage of labor was comparable between both groups (39.1±50.9 vs. 58.0±120.9 minutes; p>0.05). The need for oxytocine was similar in both groups (9/48 vs. 6/50; p>0.05). The number of physicians who found that the medication was effective was significantly higher in the valethamate bromide group (39/48) than in the placebo group (28/50) (p=0.001).

**Discussion:** Valethamate bromide administered during the active phase of labor significantly shortens the duration of the first stage of labor when compared with placebo.

**Keywords:** valethamate bromide, labor, delivery, cervical dilatation, duration, spasmolytic

## Özet

**Amaç:** Pratikte servikal dilatasyonu kolaylaştırmak amacı ile doğumun aktif fazında yaygın olarak kullanılan valetamat bromürün etkinliği konusunda kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmadaki amacımız, valetamat bromürün doğum süresi üzerine olan etkisini incelemektir.

**Materyal ve Metot:** Kliniğimize normal vajinal doğum için başvuran toplam 98 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastalara aktif fazın başında (servikal dilatasyonun 4-5 cm olması) randomize olarak 1 saat ara ile toplam 3 kere 8 mg/ml valetamat bromür (n=48) veya aynı miktarda plasebo (1 ml %0.9 NaCl; n=50) intramüsküler olarak uygulandı. Primer sonuç olarak, doğumun ikinci evresinin başına kadar geçen süre, doğumun ikinci evresinin süresi ve oksitosin ile doğum eyleminin desteklenmesine ihtiyacı olup olmadığı değerlendirildi. Sekonder sonuç olarak ise, uygulamayı yapan hekimin verilen ilacı etkili bulup bulmadığı ve uygulama sırasında gözlenen yan etkiler değerlendirildi.

**Corresponding Author:** Dr. Ahmet Cem Batukan  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gevher Neshibe Hastanesi Kadın Doğum AD  
38039 Kayseri, Türkiye  
Phone : +90 352 221 41 54 - 437 49 37/21505  
E-mail : cbatukan@erciyes.edu.tr

**Sonuç:** Her iki grup anne yaşı ( $25.6 \pm 5.7$  ve  $26.4 \pm 6.3$  yıl), doğumdaki gebelik haftası ( $39.0 \pm 1.5$  ve  $38.9 \pm 1.8$  hafta), doğum tartısı ( $3285 \pm 334$  g ve  $3252 \pm 460$  g) ve parite ( $27/48$  ve  $28/50$  primipar) bakımından benzerdi ( $p > 0.05$ ). Valetamat bromür ( $200.2 \pm 88.3$  dakika) verilen grupta plasebo ( $267.2 \pm 131.3$  dakika) verilen gruba kıyasla doğumun birinci evresi anlamlı derecede kısaydı ( $p = 0.04$ ). Valetamat bromür verilen primiparlarda ( $210.3 \pm 93.5$  dakika) plasebo verilen primiparlara ( $287.1 \pm 130.3$  dakika) kıyasla birinci evrenin daha kısa olduğu, multiparlarda ise valetamat bromürün travayın süresini anlamlı derecede kısaltmadığı görüldü ( $187.1 \pm 81.4$  dakika ve  $241.9 \pm 131.1$  dakika;  $p > 0.11$ ). Doğumun ikinci evresinin uzunluğu yönünden her iki grup benzerdi ( $39.1 \pm 50.9$  ve  $58.0 \pm 120.9$  dakika;  $p > 0.05$ ). Her iki grupta oksitosin ile desteklenme ihtiyacı bakımından anlamlı fark bulunmadı ( $9/48$  ve  $6/50$ ;  $p > 0.05$ ). Travay takibinde verilen ilacın etkili olduğu görüşü valetamat bromür grubunda ( $39/48$ ) plasebo grubuna ( $28/50$ ) kıyasla anlamlı oranda fazlaydı ( $p = 0.001$ ).

**Tartışma:** Aktif fazda intramüsküler olarak verilen valetamat bromürün plaseboya kıyasla doğumun birinci evresini anlamlı derece kısalttığı tespit edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** valetamat bromür, travay, doğum, servikal dilatasyon, süre, spazmolitik

## Giriş

Travayın aktif yönetiminde amaç, fetüs ve annede olumsuz bir etki oluşmadan eylem süresini kısaltmaktır. Servikal dilatasyon, travayın sağlıklı şekilde meydana gelmesinde önemli rol oynamaktadır. Fetüs, bir yandan uterusun düzenli kontraksiyonları ile doğum kanalı boyunca ilerlerken, diğer yandan yumuşak dokuların direnci ile karşı karşıya kalmaktadır. Doğum eylemi sırasında bu iki karşılıklı kuvvetin etkisi sonucu servikal dilatasyon belirli bir hızda devam etmektedir. Fetüsün doğum kanalındaki ilerleyişi sırasında serviksın göstermiş olduğu direnci azaltmak ve doğumun birinci evresini kısaltmak için pratikte hiyosin-N-bütül bromür (Buscopan) ve valetamat bromür (Epidosin) gibi spazmolitik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların travay süresine etkisini inceleyen çalışmalar kısıtlı ve sonuçları çelişkilidir (1-10).

Valetamat bromür, santral ve periferik muskarinik reseptörlerde asetilkolinin kompetitif inhibitörü olarak etki eden güçlü bir antikolinergik ajandır. Nörotropik ve müskülotropik etkileri olan valetamat bromürün serviks ve uterus alt segmenti üzerine gevşetici etkisi bulunmaktadır. Valetamat bromürün travay süresini kısalttığını savunan çalışmalar yanında (9-11), etkisiz olduğunu bildiren çalışma da vardır (1). Bizim bu çalışmadaki amacımız, intramüsküler valetamat bromürün doğum süresine olan etkisini plasebo ile karşılaştırmaktır.

## Materyal ve Metot

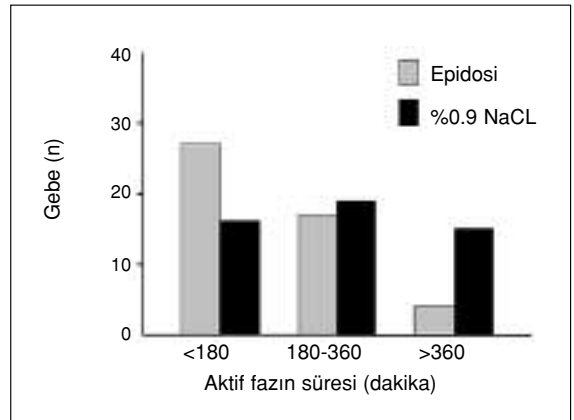
Aralık 2004-Mart 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne normal doğum için başvuran toplam 100 gebede valetamat bromürün doğumun birinci evresi üzerine olan etkisi prospektif olarak incelendi. Çalışma fakültemizin etik kurulu tarafından onaylandı ve hastalara bilgi verildikten sonra sözlü olarak rızaları alındı.

Çalışmaya gebelik haftası 38 ile 41 arasında olan, ağırları evde spontan başlamış ve doğumhaneye müracaat sırasında aktif fazın başında olduğu saptanmış olan verteks prezantasyonundaki bütün tekil gebelikler dahil edildi. Erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, oligohidramnios, plasenta previa, antepartum kanama, preeklampsi,

hipertansiyon, diabetes mellitus, fetal makrozomi (tahmini fetal ağırlık  $> 4000$  g), belirgin pelvis darlığı, servikal dilatasyonu 5 cm'den fazla, doğumu prostaglandin analogları ile indüklenmiş, çoğul gebeliği ve önceki gebeliği sezaryenle sonlandırılmış olan gebeler çalışmaya alınmadı.

Hastalara aktif fazın başında (servikal dilatasyonun 4-5 cm) randomize olarak 1 saat ara ile, en fazla 3 kere olmak üzere, 8 mg/ml valetamat bromür (Epidosin) ( $n = 49$ ) veya aynı miktarda plasebo (1 ml %0.9 NaCl) ( $n = 51$ ) intramüsküler olarak uygulandı. Randomizasyon kapalı zarf usulü ile yapıldı. Hasta ve uygulamayı yapan hekim hangi ilacın yapıldığını bilmiyordu. Hastaların rutin travay yönetimi sorumlu hekime bırakıldı. Hastalara deneyimli asistan doktorlar tarafından 2 saat ara ile vajinal muayene yapılarak doğumun ilerleyişi izlendi. Amniyotomiden kaçınıldı. Spontan amniyoreksis meydana gelmeyen olgulara servikal dilatasyon 8-10 cm olduğunda amniyotomi yapıldı.

Primer sonuç olarak 1) doğumun ikinci evresinin başına kadar geçen süre (aktif fazın süresi), 2) doğumun ikinci evresinin süresi ve 3) travay sırasında oksitosin ihtiyacı olup olmaması değerlendirildi. Oksitosin ihtiyacının belirlenmesinde kriter olarak, travay sırasında 2 saat ara ile yapılan tuşede di-



**Şekil 1.** Valetamat bromür ve plasebo (%0.9 NaCl) verilen gruplarda doğumun aktif fazının uzunluğu bakımından dağılımı

latasyonun primipar gebelerde  $<1.2$  cm/saat, multipar gebelerde  $<1.5$  cm/saat ve/veya verteksteki iniş primipar gebelerde  $<1$  cm/saat, multipar gebelerde  $<2$  cm/saat olması kabul edildi. Sekonder sonuç olarak ise, uygulamayı yapan hekimin verilen ilacı etkili bulup bulmaması ve uygulama sırasında gözlenen yan etkiler değerlendirildi. Her iki gruptaki birer hastaya ilerlemeyen travay ( $n=1$ ) veya fetal distres ( $n=1$ ) nedeni ile sezaryen yapıldı ve bu hastalar analizin dışında bırakıldı. İstatistiksel analiz için ki-kare testi ve bağımsız  $t$  testi kullanıldı. Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

## Sonuç

Valetamat bromür veya plasebo verilen gruptaki gebelerin maternal yaşı ( $25.6\pm 5.7$  ve  $26.4\pm 6.3$  yıl), doğumdaki gebelik haftası ( $39.0\pm 1.5$  ve  $38.9\pm 1.8$  hafta), doğum tartısı ( $3285\pm 334$  g ve  $3252\pm 460$  g) ve parite ( $27/48$  ve  $28/50$  primipar) bakımından benzerdi ( $p>0.05$ ). İlaçların birinci dozları yapıldığında her iki gruptaki gebelerin Bishop skorları benzerdi ( $8.35\pm 1.15$  ve  $8.08\pm 1.08$ ;  $p=0.229$ ).

Çalışmayı tamamlayan bütün hastalar vajinal doğum yaptı. Valetamat bromür ve plasebo verilen grupta sırası ile hastaların  $38$  ( $\%77.6$ ) ve  $45$ 'inde ( $\%88.2$ ) doğumun ikinci evresinde epizyotomi yapıldı ( $p=0.25$ ). Yenidoğanların doğum sonrası birinci ve beşinci dakika Apgar değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Hiçbir fetüste perinatal asfiksisi meydana gelmedi.

Valetamat bromür ( $200.2\pm 88.3$  dakika) verilen grupta plasebo ( $267.2\pm 131.3$  dakika) verilen gruba kıyasla doğumun ikinci evresine kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı ( $p=0.04$ ). Parite dikkate alındığında, valetamat bromür verilen primiparlarda ( $210.3\pm 93.5$  dakika) plasebo verilen primiparlara ( $287.1\pm 130.3$  dakika) kıyasla travayın ikinci evresine kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı ( $p=0.015$ ). Multipar gebelerde valetamat bromür ( $187.1\pm 81.4$  dakika) ile plasebo ( $241.9\pm 131.1$  dakika) arasında doğumun ikinci evresinin başına kadar geçen süre bakımından anlamlı fark yoktu ( $p=0.11$ ). Doğumun ikinci evresinin uzunluğu yönünden valetamat bromür ve plasebo grubu benzerdi ( $39.1\pm 50.9$  ve  $58.0\pm 120.9$  dakika;  $p>0.05$ ).

Her iki gruptaki hastaların, doğumun aktif fazının süresi bakımından dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Valetamat bromür veya plasebo verilen gruplarda birinci evrenin süresi 180 dakikadan kısa, 180-360 dakika arası ve 360 dakikadan uzun olan gebelerin oranı sırası ile  $\%56.3$  ve  $\%32$ ,  $\%35.4$  ve  $\%38$  ile  $\%8.3$  ve  $\%30$  idi.

Her iki grupta da, oksitosin ile doğum eyleminin desteklenmesi ihtiyacı bakımından anlamlı fark bulunmadı ( $9/48$  ve  $6/50$ ;  $p>0.05$ ). Travay takibinde, hekimin verilen ilacın etkili bulunduğu görüşü valetamat bromür grubunda ( $39/48$ ) plasebo grubuna ( $28/50$ ) kıyasla anlamlı oranda fazlaydı ( $p=0.001$ ).

Yan etki bakımından valetamat bromür verilen grupta plaseboya kıyasla taşikardi ( $17/48$  ve  $2/50$ ;  $p<0.05$ ) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı, buna karşın ağız kuruluğu sıklığı ( $9/48$  ve  $6/50$ ;  $p>0.05$ ) bakımından her iki grup arasında fark yoktu.

## Tartışma

Pratikte travay süresini kısaltmak amacı ile spazmolitikler ülkemizde de birçok merkezde kullanılmasına rağmen, biz ülkemizde bu ilaçların travay süresine olan etkisini inceleyen plasebo kontrollü prospektif bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, doğum eylemi spontan olarak başlamış olan primipar gebelerde, aktif fazın başında birer saat ara ile intramüsküler valetamat bromür uygulanmasının doğumun birinci evresini anlamlı olarak kısalttığı bulundu. Multipar gebelerde ise, bu uygulamanın doğum süresini anlamlı olarak kısaltmadığı saptandı. Plaseboya kıyasla, valetamat bromür verilen gebelerde taşikardi daha sık gözlemlendi.

Valetamat bromür doğumun birinci evresinde servikal dilatasyon üzerine olan olumlu etkisi yanında, düz kaslar üzerine olan spazmolitik etkisinden dolayı gastrointestinal, biliyer ve ürogenital sistem koliklerinde de endikedir. İntervenöz veya intramüsküler uygulanabilir. İnteramüsküler enjeksiyondan 20-30 dakika sonra etkisi başlar ve plazma yarı ömrü 4 saattir (12). Valetamat bromür plasentayı geçer ancak fetüs için teratojenik değildir. Yan etkiler antikolinergik etkinin sonucu olarak sıklıkla taşikardi, ağız kuruması, görme bozukluğu şeklindedir (1,10,11,23). Toksik dozlarda ajitasyon, konvülsiyon ve kardiyovasküler areste yol açabilir. Valetamat bromürün antidotu prostigmidir.

Servikal dilatasyonun derecesi, travayın uzunluğunu belirleyen önemli faktörlerden birisidir. Yetersiz dilatasyon doğumun gecikmesine neden olmaktadır. Serviksin dilate olmasını kolaylaştırmak için birçok farmakolojik ve mekanik yöntem mevcuttur. Vajinal muayene sırasında serviksin parmakla esnetilerek genişletilmesi, lokal prostaglandin sentezinin artmasını sağlayarak oksitosin ile indüksiyon ihtiyacını azaltabilmektedir (13). Servikte doğrudan lokal prostaglandin E1 türevlerinin uygulanması ile, benzer etkiler sağlanabildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (14,15). Buna karşın relaksin, östrojen ve hiyalüronidazın servikal olgunlaşma ve dilatasyondaki başarısının kısıtlı olduğu gözlemlenmiştir (16-18). Yine, özellikle erken dönemde yapılan amniyotominin doğum eylemini az da olsa kısalttığı gözlenmiştir (19-20).

Servikte dilatasyonu kolaylaştırmak için spazmolitik ajanların etkinliğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bildirilmiştir (1,6,7,21,22). Bu amaçla en çok hiyosin-N-bütül bromür (22) (Buscopan), valetamat bromür (1,9-11,21,23) (Epidosin) ve drotaverin hidroklorür (24,25) kullanılmıştır. Çalışmaların çoğu valetamat bromür ile yapılmıştır. Kuruvila ve arkadaşlarının (1), doğum eylemi spontan olarak başlamış olan 60 primigravid ve 60 multigravid gebe üzerinde yaptıkları randomize çalışmada, valetamat bromürün doğumun birinci



evresini plaseboya kıyasla anlamlı derecede kısaltmadığı, aksine valetamat bromür verilen gebelerde ağız kuruluğu ve taşikardi gibi yan etkilere daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Diğer yandan Sharma ve arkadaşlarının (21), doğum eylemi spontan başlamış olan 150 nullipar gebede yaptıkları çalışmada, valetamat bromürün doğumun birinci evresini plaseboya kıyasla anlamlı derecede kısalttığını bildirmişlerdir. Yeni ve güçlü bir spazmolitik olan drotaverin hidroklorür ile yapılmış çalışmalarda da, bu ilacın doğum süresini anlamlı derecede kısalttığı bildirilmiştir (21,24-26). Khosla ve arkadaşlarının (26) toplam 300 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, drotaverin ve valetamat bromürün kontrol grubuna kıyasla doğumun birinci evresini anlamlı derecede kısalttığı bulunmuştur. Bu çalışmada 8 mg valetamat bromür, servikal dilatasyon 4 cm'e ulaştığında yarım saat ara ile üç doz şeklinde intramüsküler olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda da benzer şekilde, primipar gebelerde valetamat bromür plaseboya kıyasla doğumun birinci evresini anlamlı derecede kısaltırken, multiparlarda bu olumlu etkinin belirgin olmadığı saptanmıştır. Ambiye ve arkadaşları (11), benzer etkiyi 300 multipar ve 200 primipar gebe üzerinde yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir. Primiparlara kıyasla multiparlarda valetamat bromürün etkinliğinin sınırlı olması, multipar gebelerde servikal silinme ve dilatasyonun primiparlara kıyasla daha hızlı seyretmesine bağlı olabilir. Primiparlarda serviksin dilatasyonu karşı daha dirençli olduğu gözlemlendiğinden, valetamat bromürün etkisinin burada ön plana çıkması daha kolay olacaktır. Diğer yandan, verteks prezantasyonlarında travay uzunluğunu etkileyebilen önemli faktörlerden birisi de fetüsün pozisyonudur. Oksiput posterior pozisyonda, doğumun birinci evresinin oksiput anterior pozisyona göre daha uzun sürdüğü bildirilmektedir (27). Ancak bizim çalışmamızda, hastaların hiçbirisinde travay sırasında oksiput posterior hali saptanmamış olduğundan, fetal pozisyonun sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülemez.

Çalışmamızda valetamat bromür verilen hastalarda taşikardi önemli bir yan etki olarak görüldü. Çalışma grubundaki olguların yaklaşık %35'inde taşikardi gözlenirken bu oran plasebo grubunda %1 idi. Ağız kuruluğu bakımından ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar diğer çalışmalardaki bulgular ile benzerlik göstermekteydi. Valetamat bromür ile yapılmış çalışmaların birçoğunda, çalışmamızdaki kadar yüksek oranda olmasa da, taşikardi önemli bir yan etki olarak bildirilmiştir (10,21,22).

Sonuç olarak aktif fazın başında intramüsküler uygulanan valetamat bromürün primiparlarda doğumun birinci evresini kısaltmada etkili olduğu, ancak hastalarda önemli oranda taşikardi gelişmesi bu tedavinin önemli bir yan etkisi olarak görülmektedir.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Baracho HM, Kamat JR, Kunhalekar SM, Jarob L. Buscopan in acceleration of labor. *J Obstet Gynecol Ind* 1982;34:509-12.
3. Bhattacharya P, Joshi SG. Acceleration of intramuscular Buscopan injection. *J Obstet Gynecol Ind* 1985;35:1014-7.
4. Tewari K, Jabeen R, Sabzposh MA, Rabbani T. Comparison of Hyoscine-Butylbromide and Valethamate Bromide in shortening the duration of labour. *Ind Med Gaz* 2003;137:15-9.
5. Rosenfeld SS, Lapan B, Kurzner M, Weinstein MS. The relief of pains of labor by the continuous intravenous drip of meperidine and scopolamine. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67:1067-73.
6. Schmidt W. Effects of a new spasmolytic, epidosin in obstetrics. *Medizinische* 1957;23:870-1.
7. Beck HU. Experiences with muscle relaxant epidosin in obstetrics. *Med Klin* 1956;51:1372-4.
8. Desai SV, Deshpande V, Krishna UR. Acceleration of labor. *J Obstet Gynecol Ind* 1984;34:657-61.
9. Kaur D, Saini AS, Lata S. Effect of intravenous infusion of epidosin on labour. *J Obstet Gynecol Ind* 1995;45:708-10.
10. Puri M, Rathee S, Garg R. Effect of epidosin on cervical dilatation during labour. *J Obstet Gynecol Ind* 1998;38:427-30.
11. Ambiye VR, Alwani CM, Sinha R. Valethamate bromide for acceleration of labour. *J Obstet Gynecol Ind* 1985;35:852-4.
12. [http://www.icm.tn.gov.in/drug%20formulary/OXYTOCIS\(20\).htm](http://www.icm.tn.gov.in/drug%20formulary/OXYTOCIS(20).htm)
13. Boulvain H, Fraser WD, Marcoux S et al. Does sweeping of membranes reduce the need for formal induction of labor? A randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:34-40.
14. Yıldırım A, Akhan SE, Turfanda A, Iyibozkurt AC. The use of misoprostol for labor induction in high risk population and analyses on mechanism of tachysystole with this drug. *Gynecology Obstetrics and Reproductive Medicine* 2000;6:24-9.
15. Has R, Batukan C, Ermiş H et al. A comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Gynecology Obstetrics and Reproductive Medicine* 2000;6:171-4 Review.
16. Weiss G. Relaxin used to produce the cervical ripening of labor. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:293-300.
17. Ellwood DA, Mitchell MD, Anderson AB, Turnbull AC. Oestrogens, prostaglandins, and cervical ripening. *Lancet* 1979;1:376-7.
18. Green PS. Intracervical injection of hyaluronidase-effect on dilatation and length of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99:337-40.
19. Fraser WD, Marcoux S, Moutquin JM, Christen A. Effect of early amniotomy on the risk of dystocia in nulliparous women. The Canadian Early Amniotomy Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1145-9.
20. Mercer BM, McNanley T, O'Brien JM et al. Early versus late amniotomy for labor induction: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1321-5.
21. Sharma JB, Pundir P, Kumar A, Murthy NS. Drotaverine hydrochloride vs. valethamate bromide in acceleration of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:255-60.
22. 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* 2005;45:128-9.
23. Prakash HT, Shah SK. Role of valethamate bromide in cervical dilatation. *J Obstet Gynecol Ind* 1987;38:746-66.
24. Suranyi S. Use of spasmolytic agent drotaverine for the assistance of labour. *Medikus Univ* 1972;22:202-11.
25. Blasko St, Demeter J. The effect of intramuscularly administered drotaverine on the dilatation stage of uncomplicated deliveries. *Obstet Gynecol Today* 1998;3:723-37.
26. Khosla AH, Bala I, Dahiya K, Sangwan K. A Comparative Study of the Efficacy of Valethamate Bromide with Drotaverine in Normal Labor. *J Obstet Gynecol Ind* 2003;53:568-70.
27. Gardberg M, Tuppurainen M. Persistent occiput posterior presentation: a clinical problem. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:45-7.