T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİSHOP SKORU ≤4 OLAN VERTEX GELİŞ HASTALARDA DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA PGE2 (DİNOPROSTON) VE SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI BALON KATETERİN KLİNİK KULLANIMDAKİ YERİ

Dr. Hakkı ŞERBETÇİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2018

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİSHOP SKORU ≤4 OLAN VERTEX GELİŞ HASTALARDA DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA PGE2 (DİNOPROSTON) VE SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI BALON KATETERİN KLİNİK KULLANIMDAKİ YERİ

Dr. Hakkı ŞERBETÇİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Hüseyin Mete TANIR

ESKİŞEHİR
2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Hakkı ŞERBETÇİ'ye ait 'Bishop skoru ≤4 olan vertex geliş hastalarda doğum indüksiyonunda PGE2(dinoproston) ve servikal olgunlaştırıcı balon kateterin klinik kullanımdaki yeri' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Melih VELİPAŞAOĞLU Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Nadi KESKİN Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../..... Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Dr. Öğretim Üyesi Melih VELİPAŞAOĞLU'na, Dr. Öğretim Üyesi V. Yavuz TOKGÖZ'e, Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ali SEVEN'e teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Muzaffer BİLGİN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Şerbetçi, H. Bishop skoru ≤4 olan vertex geliş hastalarda doğum indüksiyonunda PGE2(dinoproston) ve servikal olgunlaştırıcı balon kateterin klinik kullanımdaki yeri. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Doğum eyleminin indüksiyonu modern kadın doğum hekimliğinin vazgeçilmez bir uygulamasıdır. Başarılı doğum eylemi indüksiyonu için ön koşul servikal olgunlaşmadır. Servikal olgunluğun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem Bishop skorlamasıdır. Servikal olgunlaşma ihtiyacını belirten kesin skor konusunda bir konsensus bulunmamaktadır, fakat genel olarak Bishop skoru <6'ı kontraksiyonları uyarmak için çok düşük kabul edilmektedir. Bu çalışmada Bishop skoru ≤4 olan vertex geliş hastalarda doğum indüksiyonunda PGE2(dinoproston) ve servikal olgunlaştırıcı balon kateterin klinik kullanımdaki yerini karşılaştırmak amaçlandı. Bu çalışma retrospektif yapılmış olup Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2014 -Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan doğum indüksiyonlarını kapsamaktadır. Çalışmada toplam 60 hasta mevcut olup 30 hastaya dinoproston ile 30 hastata ise çift balon katater ile doğum indüksiyonu yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların klinik sonuçları karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında vajinal doğum oranı ve doğum süreleri arasında fark saptanmadı. Balon katater grubunda aktif doğum eylemi süresi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun saptandı (p=0,036). Balon katater grubunda postpartum kanama miktarı yine anlamlı ölçüde fazlaydı (p=0,008). Servikal olgulaşmada kullanılacak ideal ajan hala güncel bir tartışma konusudur. Bu konuda daha fazla hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PGE2, Çift balon katater, doğum indüksiyonu, servikal olgunlaşma

ABSTRACT

Şerbetçi , H. Clinical use of PGE2 (dinoproston) and cervical ripening balloon catheter during delivery induction in patients with a Bishop score of ≤4 with vertex presentation . ESOGÜ Medicine Faculty Obstetrics and Gynecology Department Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2018. The induction of labor is an indispensable application of the modern gynecologist. The precondition for successful induction of labor is cervical maturation. Bishop scoring is the most commonly used method for assessing cervical incidence. There is no consensus on the exact score that indicates the need for cervical ripening, but in general the Bishop score <6 is considered too low to stimulate contractions. In this study, we aimed to compare the clinical use of PGE2 (dinoproston) and cervical ripening balloon catheter for delivery induction in patients with a Bishop score of ≤4 with vertex presentation. This study was retrospectively conducted and included the induction of labor between January 2014 and January 2017 at Eskisehir Osmangazi University, Department of Obstetrics and Gynecology. There were a total of 60 patients in the study and 30 patients were given dinoprostone and 30 patients were given birth by double balloon catheter. There was no significant difference between the demographic characteristics of the patients. When the clinical results of the patients were compared, there was no difference between the vaginal delivery rate and the delivery time between the two groups. The duration of active labor in the balloon catheter group was statistically significantly longer (p = 0.036). The amount of postpartum hemorrhage in the balloon catheter group was also significantly higher (p = 0.008). The ideal agent to be used in cervical pregnancy is still a controversial issue. In this regard, more work is needed to be done with the patient.

Key Words: PGE2, Double balloon catheter, induction of labor, cervical ripening

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviks Yapısı	4
2.2. Servikal Olgunluk	5
2.3. Servikal değerlendirme	8
2.4. Doğum İndüksiyonunun Prensipleri	10
2.5. Doğum İndüksiyonu Genel Bilgiler	11
2.6. Doğum İndüksiyonunun Endikasyonları	11
2.7. Doğum İndüksiyonununa Kontraendikasyon Yaratan Durumlar	13
2.8. İndüksiyon Öncesi Değerlendirme	13
2.9. Servikal Olgunlaştırma ve Yöntemleri	14
2.10. Doğum İndüksiyonunda Mekanik Metodlar	19
2.11. İndüksiyon Başarısızlığı	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	American Collage of Obsteticians and Gynecologists
cm	santimetre
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
mg	Miligram
mcg	Mikrogram
mm	milimetre
MS	Milattan sonra
NST	Non stress test
NSAI	Non steroid anti inflamatuar
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2 α	Prostaglandin F2 alfa
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
yy	Yüzyıl

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Serviksin anatomik yapısı 5

2.2. Dinoprostone vajinal ovul 17

2.3. Dinoprostone vajinal ovulün yerleştirilmesi 18

2.4. Servikal Olgunşlaştırıcı Balon ve Uygulama Yöntemi 23

.

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Bishop Skorlaması	9
4.1. Hastaların demografik özellikleri açısından karşılaştırılması	28
4.2. Çalışmaya alınan gebelerin apgar skorları ve doğum ağırlıkları açısından karşılaştırılması	29
4.3. Uterin atoni sayısı	30
4.4. İndüksiyon doğum arası süre ve aktif eylem sürelerinin karşılaştırılması (saat cinsinden)	31
4.5. Balon katater ve propess gruplarının vajinal doğum ve sezeryan oranları açsından karşılaştırılması (yüzde cinsinden)	32
4.6. Doğum şekilleri ve C/S endikasyonları açısından balon katater ve propess gruplarının karşılaştırılması	33

.

1. GİRİŞ

Obstetriğin temel amacı, annede minimal bir travma ile sağlıklı bir fetüsün doğumunu sağlamaktır. Kadınların çoğunda doğum spontan başlar ve zamanında veya terme yakın vajinal doğum gerçekleşir.

Başarılı doğum eylemi indüksiyonu için ön koşul servikal olgunlaşmadır. Birçok klinisyen, doğum eylemi indüksiyonunu ve servikal olgunlaşmayı tamamen aynı süreç olarak değerlendirmektedir. Eğer serviks olgun değilse ve kontraksiyonlara cevap veremezse ve bu durumda doğum eylemi indüklenirse, yüksek başarısızlık oranları görülür(1).

Servikal olgunlaşmanın önemi nedeni ile serviksin durumunu değerlendiren yöntemler geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan Bishop skoru(2) veya modifiye Bishop skorudur(3). Bishop skoru dilatasyonu, kıvamı, serviksin uzunluğunu ve fetüsün durumunu derecelendirir. Bishop skoru belirli bir seviyenin altında olduğu zaman, serviksin durumu doğum eylemi indüksiyonunun başlamasına yetecek kadar uygun değildir. Servikal olgunlaşma ihtiyacını belirten kesin skor konusunda bir konsensus bulunmamaktadır, fakat genel olarak Bishop skoru <6'ı kontraksiyonları uyarmak için çok düşük kabul edilmektedir(2, 4, 5)

Yaklaşık olarak, doğum eylemi indüksiyonu uygulanacak gebelerin %50'sinde uygun olmayan serviks bulunmaktadır ve dolayısıyla servikal olgunlaşmaya gereksinimleri vardır(3). İndüksiyon için optimal zaman serviksin olgunlaştığı ve en az 3 cm lik dilatasyona ulaştığı zamandır. Doğum eylemi; amniyotomi, serviksin parmakla gerilmesi veya kateterlerin yerleştirilmesi(dilatasyon) gibi mekanik yollarla indüklenebilir, fakat çoğu mekanik yöntemler serviksi travmatize edebilir ve önemli sayıda kadında kanama ve rahatsızlık oluşturabilir(6). Doğum eyleminde, mekanik yöntemler farmakolojik indüksiyon yöntemlerine göre gebeye daha fazla rahatsızlık verdiğinden gebeler farmakolojik indüksiyon yöntemlerini isteyebilirler(7). En yaygın kullanılanlar oksitosin, prostaglandinler ve prostaglandin analoglarıdır.

İdeal ajan, doğum eylemini etkili şeklide uyarmalı ve uygun olmayan serviksi doğuma hazır bir servikse dönüştürmelidir, fakat aynı zamanda güvenli, uygulaması

kolay ve hasta için kabul edilebilir olması da gerekir. Doğum eylemini uyarmak için en sık kullanılan farmakolojik yöntem, uterus kontraksiyonlarını hızlı şekilde stimüle eden intravenöz oksitosin infüzyonudur(8).

Çalışmamızın amacı term veya postterm gebeliklerde doğum eylemi indüksiyonunda sık kullanılan ajanlardan Dinoproston-PGE2 (Propess®) ve Servikal olgunlaştırıcı balon (cervical ripening balloon) (Cook)'nun kullanımlarını; etkinlik, güvenirlilik ve komplikasyonlar açısından karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Doğum indüksiyonunda mekanik ve kimyasal olmak üzere iki ana metod kullanılmıştır.

Kimyasal indüksiyon yöntemleri, çıngıraklı yılanların zehirlerinin toz halinde kullanılmasıyla başlamış ve günümüzde prostaglandin kullanımına kadar gelişim göstermiştir(9).

Mekanik yöntemler arasında dikkati çekenlerden biri, Hippocrates'in doğum eylemini başlatma ve uterin kontraksiyonlara öncülük ettiğini saptadığı meme ucu stimülasyonu günümüzde halen kullanılmaktadır. MS 1300'lü yıllarda Efesli Soranus doğum indüksiyonunu küçük pelvisli kadınlarda fetüs gelişimini tamamlamadan doğum gerektiren durumlarda kullanmış ve serviksi yumuşatmak için yumurta akını vajinaya sürdükten sonra parmak ile serviksi dilate etmiştir. Bu gelişmeden sonra membranotomi tarihte serviks olgunlaştırma yöntemi olarak yerini almıştır(9, 10).

20.yy'ın başlarında en çok kullanılan yöntem, dijital dilatasyondur. Serviksin mekanik dilatasyonunu sağlayan balon ve higroskopik dilatör kullanılmaya başlanmıştır. Bu balonlar söndürülüp servikse yerleştirildikten sonra arkasından su ile şişirilip servikal açıklık sağlanmıştır(9).

20.yy'ın başlarında ergot, kinin ve hipofiz özütleri doğum indüksiyonu için primer medikasyonlar haline geldiler. Ergot yüksek fetal mortalite nedeniyle terk edilip yerini kinine bıraktı. Aynı dönemlerde Wiliam, Blair ve Bell hipofiz ekstresi kullanmaya başladı ve adı da infindibulin olarak konuldu(9).

1948 yılında John Hopkins Tıp Fakültesi'nde hipofizer hormon konsantrelerini elde edilerek, oksitosin doğum indüksiyonunda kullanılmaya başlandı(9, 10).

Du Vigneaud nörohipofizden saf oksitosini izole etti ve oksitosinin moleküler yapısını açıkladı. Upjohn Farmakoloji'deki kimyagerler ve Harvard'dan Elias J. Corey ile arkadaşları prostaglandinleri sentezleyebilmişlerdir ve doğum indüksiyonunda prostaglandin kullanılmaya başlanmıştır(9, 10).

Doğum indüklendiğinde servikal durum, vajinal doğum ihtimali konusunda güçlü bir göstergedir. Elverişli bir serviksi olan olguda herhangi bir indüksiyon metodu başarılı olabilirken serviksi elverişiz olgularda (sert, posterior, efasman ve dilatasyonu olmayan) hiçbir metod yüksek başarı oranları elde edemez. Dolayısıyla, serviks elverişsiz ise genellikle indüksiyon öncesi bir servikal olgunlaştırma yöntemi kullanılır.

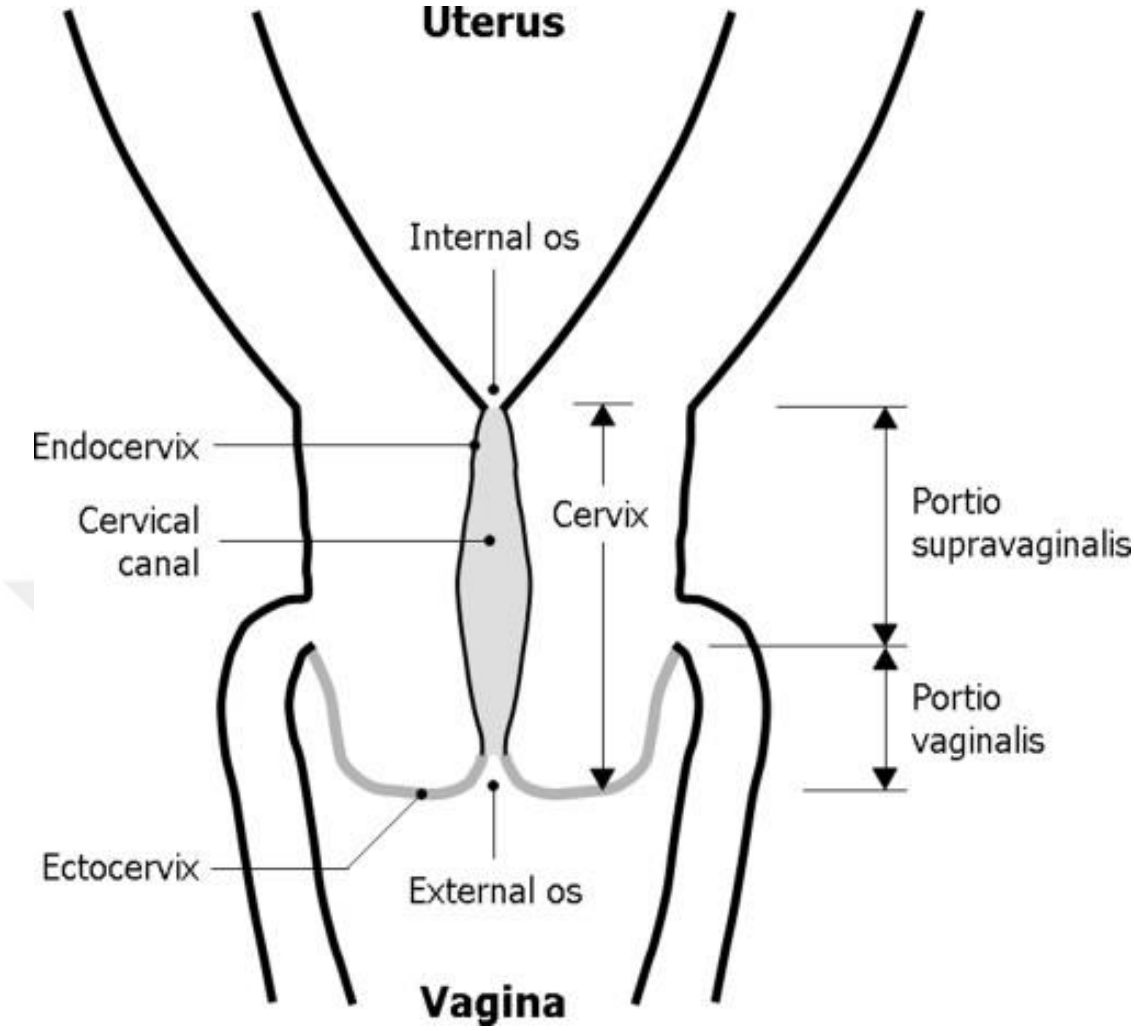
Servikal olgunlaşma serviksin fiziksel olarak yumuşaması ve esnekliğinin artması ve neticesinde dilatasyon ve silinmeye yol açan bir süreçtir(1, 3, 4).

2.1. Serviks Yapısı

Uterus birbirine eşit olmayan iki ana kısımdan oluşur: üçgeni andıran üst kısmı korpus, alt silindirik veya iğ şeklinde vajinaya doğru giren kısım serviks olarak adlandırılır. Önde, serviksin üst sınırı yani internal os, yaklaşık olarak peritonun mesane üzerine uzandığı seviyede yer alır. Serviks vajinaya uzanarak, vajinal ve supra vajinal olmak üzere iki kısma ayrılır. Arka yüzündeki supra vajinal kısım periton ile kaplıdır. Yanda, kardinal ligamanlarla ilişkilidir. Önde ise üstündeki mesaneden gevşek bir bağ dokusu aracılığı ile ayrılmıştır. Eksternal os, serviksin vajinal kısmı, portio vajinalisin alt ucunda yer alır(11). Serviksi pelvisin merkezinde tutan oluşumlar önde pubovesikoservikal fasya, arkada sakro-uterin bağlar ve yanlarda kardinal ligamentlerdir.

Gebe olmayan kadın serviksi yaklaşık 2.5–3 cm uzunluğundadır. Ön arka çapı 2–2.5 cm, enlemesine yaklaşık 2.5-3 cm arasındadır. Bu farklılık servikal kanalın şeklini belirler. Serviks sagittal düzlemde düz, frontal düzlemde ise iğ şeklindedir. Servikal olgunlaşmanın olduğu serviks duvarı, uzunluğu boyunca yaklaşık 1 cm kalınlığındadır.

Gebe olmayan serviks başlıca kollajen içeren yoğun fibröz bağ dokusundan oluşmuştur. Serviksin yapısında, %1'lik bir bölümü oluşturan ve elastin adı verilen elastik bir doku bulunur(12).



Şekil 2.1. Serviksin anatomik yapısı

2.2. Servikal Olgunluk

Servikal olgunlaşma fizyolojik bir süreçtir. Kontraksiyonlardan önce gelişir ve kompleks biyokimyasal süreçleri içerir. Sıklıkla servikal olgunlaşma tamamıyla uterin kontraksiyonlardan ayrı değildir. Servikal olgunlaşma uterin aktiviteyi uyarabilir ve sürekli uterin kontraksiyonlar, servikal olgunlaşmanın bir sonucudur. Biyokimyasal olarak serviks olgunlaşması oldukça kompleks bir olaydır.

Serviks, fibröz bağ dokusu (kollajen ve elastin lifler) ile bu liflerin arasını dolduran matriks proteoglikanlardan ve az oranda da düz kastan oluşur. Proteoglikanlar protein bir aksa bağlı glukozaminoglikanlar, uzun zincirler halinde hyaluronik asit, dermatan sülfat, keratin sülfat, heparin ve heparan sülfattan

yapılmıştır. Serviks yapısında hidrofil dermatan sülfat hakimdir(13). Stroma esas olarak tip I, III ve az miktarda tip IV kollajenden oluşan bağ dokusu matriksinden oluşmuştur(14). Lökositlerden salınan proteolitik kollajenaz enzimi ve PGE2 tropokollajenlerin bağlarını koparır ve metabolize eder. Gebede bağ dokusu parçalanarak kollajenler %70 azalır. Damarlanma artar, mukusla dolu epitel girintileri derinlere kadar uzanır. Dermatan ve kondroitin sülfat azalırken, hyaluronik asit hızla çoğalır ve su tutmaya başlar. Glukozaminglikanların bileşiminin değişmesi, serviksin esnekliğini artırır. Doğuma yaklaşıldığında su içeriği % 85'e ulaşır(11). Sonuçta serviks yumuşar, esner ve açılmaya hazır hale gelir (servikal olgunluk). Bu değişimler, muhtemelen fibroblast aktivitesinin değişimine bağlıdır; bu süreç ise, prostaglandinler (PGE_2 çok, $PGF_{2\alpha}$ daha az etkilidir) dâhil birkaç hormonun kontrolündedir.

Servikal değişimler, enzimlerle kollajen konsantrasyonunun azaltılmasını ve proteoglikan/glukozaminoglikan oranında değişimi içerir. Olgunlaşmayı kontrol eden diğer faktörler interlökin-IB (IL-IB) ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-α)'dır. Son zamanlarda prostaglandin E2 analogu dinoproston servikal olgunlaşmada oldukça etkili bir ajan olarak dikkat çekmektedir. (15)

2.2.1. Servikal Olgunluğun Fizyopatolojisi

Klinik ve deneysel çalışmalar servikal olgunlaşmada glikozaminoglikanların önemini desteklemektedir. Dermatan sülfat, kondroidin sülfat ve hyalüronik asit'in serviksteki konsantrasyonları kadınlarda gebeliklerin önemli bir kısmında değişmeden kalır ancak terme yakın dönemde dermatan sülfat azalırken hyalüronik asit konsantrasyonu gebe olmayan döneme göre %6'dan %33'e yükselir. Hiyaluronik asitte artış ve onunla ilişkili olan yüksek sıvı içeriği yapısal elementlerin daha fazla ayrılmasını sağlar. Gebeliğin sonunda, servikal dermatan içeriğinin orantılı azalması ile kollajen yıkılır ve servikal matriksin yapısı bozulur. Serviks hiyaluronik asit ve sıvı içeriğinin artışına bağlı olarak şişer ve yumuşar. Daha sonra olgunlaşmış serviksin yumuşak, frajil yapısı gelişir. Kollajenin azalması ve dermatan ile kondroitin sülfat oranında azalma serviksin esnekliğini ve genişleme kabiliyetini çabuklaştırır. Servikal olgunlaşma olurken eş zamanlı olarak myometriumda doğumun başlangıcının hücresel kanıtları vardır. Örneğin östrojen ve oksitosin

reseptörlerinin sentezi, gap junctionların oluşumu, hücresel artışı gibi olaylar oluşmaktadır ve bunlar zamanı geldiğinde düzenli ağrıların oluşmasını sağlarlar(11).

Östrojen, kollajen oluşumunu artırmaktadır. Servikal maturasyon üzerine progesteronun inhibitör etkisi bilinmektedir.

Prostaglandinlerin etkisi PGF2 ve PGE2 intraservikal uygulaması ile gösterilmiştir. PGE2'nin intraservikal uygulanmasının doğumdan önceki dönemde servikste oluşan değişikliklere benzer şekilde servikal yumuşama ve ultrastrüktüel değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir(11, 16).

Prostaglandinlerin uterotonik ajan olarak reseptör sonrası etki mekanizması hakkındaki bilgiler hâlâ tam değildir. Oksitosine benzer şekilde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırırlar fakat mekanizma açık değildir. İnsan myometrium hücrelerinde fizyolojik konsantrasyonlarda prostoglandin E ve F'nin fosfolipaz C üzerine etkisi yoktur. Muhtemelen bu bileşikler voltaj sensitif kalsiyum kanalları üzerine direkt etki eder ve hemen ekstraselüler kalsiyum değişimine sebep olur(17).

Prostaglandin E2, servikste kollajen konsantrasyonun azalmasına neden olur. Bu indirekt bir etki olabilir. Çünkü kollajenaz aktivitesini arttırması net olarak gösterilememiştir(17). Prostaglandinler, fibroblast aktivitesini değiştirerek ve ekstraselüler matriksin biofizik ve biokimyasal özelliklerini kontrol ederek serviks üzerine etki eder. Prostaglandinlerin servikal fibroblastlar tarafından hyalüronik asit üretimini arttırabilme özellikleri de vardır. Hidrasyonu arttırarak ve glikozaminoglikan ve proteoglikan içeriğini değiştirerek buna sebep olur. Prostagladinler, servikal stromaya lökosit ve makrofaj infiltrasyonu sağlayarak kemotaktik ajan gibi de etki ederler. Bu inflamatuvar hücreler yumuşama ile ilgili ekstraselüler matriksteki değişikliklere neden olan özel yıkıcı enzimlerin kaynağı olacaklardır(17).

Geç gebelikte kas lifleri, fibroblastlar, kollajen ve elastik lifler birbirine paralel belirli bir yönde seyreder. Bu yapısal yeni düzenleme kollajene polarize bir güç sağlar. Travay başlamadan önce alt uterin segment 4cm genişliktedir ve prezente olan fetal kısmın en geniş bölümüne uyum gösterir. Angajmandan sonra bu

bölümdeki basınç amniotik kavitedeki basınçtan 3–4 kat fazladır. Olgun bir serviks direncini aşmak için 20–30 mmHg basınç gereklidir(18).

Relaksin ve progesteron invitro olarak myometrium ve serviks kasılmasını azaltır. Bu yüzden relaksin erken bir gebeliği desteklemede progesteronla paralel bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Saf relaksinin kadınlara lokal uygulamasının servikal dilatasyonu artırıcı etki yaptığı gösterilmiştir(11, 19).

Servikal dokunun prostaglandinleri sentez ettiği kesin olarak gösterilmiştir. Servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılan farmakolojik, mekanik ve kimyasal stimülüsler prostaglandinlerin amniyotik sıvı konsantrasyonlarında keza konkomittan artışa neden olmaktadır. Servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılan çeşitli tekniklerin prostaglandinler sayesinde etkili oldukları gösterilmiştir(11).

2.3. Servikal Değerlendirme

Serviksin tanımlanması ve bazı değişkenler kullanılarak skorlanması hangi gebelerin başarılı ve güvenli bir şekilde indüksiyon alabileceğini ve doğum süresinin tahmini için kullanılmaktadır. Servikal değerlendirme yapan metotlar, hastaları çeşitli değişkenlere göre uygun ve uygun olmayan serviksler olarak sınıflandırmışlardır(11).

Servikal değerlendirme amaçlı çeşitli skorlama sistemleri obstetrik literatüre; Cock's System, Field ve Burnett Skorlama indeksleri, Friedman Dhall ve Lange sistemleri ile sunulmuştur(20). 1964'de Bishop, elektif eylem indüksiyonu için bir skorlama sistemi tanımlamıştır ve bu skorlamayı multipar kadınların miad, komplike olmayan ve fetusun sefalik prezantasyona sahip olduğu gebeliklerinde kullanmak üzere sınırlamıştır(11). Günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemi Bishop skoru'dur. Bu sistem ve modifikasyonları serviksin olgunluğunu; dilatasyonun ölçümü, efasman, kıvam, serviksin pozisyonu ve gelen kısmın (baş veya makat) seviyesini kullanarak hesaplamışlardır(11).

Tablo 2.1. Bishop skorlaması

FAKTÖR	SKOR			
	0	1	2	3
Dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	80
Seviye	-3	-2	-1 veya 0	+1 veya +2
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	-
Pozisyon	Posterior	Orta hat	Anterior	-

Skorlamada birçok faktör olmasına rağmen başarılı doğumla en çok ilgisi olan etmenin servikal dilatasyon olduğu kabul edilmektedir. Serviksin pozisyonunun önemi azdır. Silinme, kıvam ve prezente olan kısmın durumu orta derecede etkin faktörlerdir. Herison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Bishop skoru 7 ve üzerinde olan hastaların % 87'si 9 saatten kısa zamanda doğururken, skor 4 ve altında olan hastaların sadece % 44'nün bu sürede doğurabildiği görülmüştür(21).

Total servikal skor 8 veya daha fazla ise doğum başarılı bir şekilde indüklenebilir. Olgunlaşmış veya uygun serviks %50'si efase, yumuşamış, 2cm veya daha fazla dilate, ön pozisyonda, pelviste verteks angaje olmuş demektir. Servikal skoru zayıf gebelerde indüksiyonlarda başarısızlık, uzamış doğum eylemi, sezaryen oranı artışı ve maternal fetal morbidite artışı görülmektedir(11).

Burnett, bu skalaya göre; 9 ya da 10'un üzerinde puan alan gebelerin çoğu 2 saatte olmak üzere 4 saat içinde; 6–8 arasında puan alan gebelerin %90'ının da 6 saat içinde doğum yaptığını saptamıştır. 6'dan daha az puan alan gebelerin sonuçlarını ise öngörülemez olarak bulmuştur(11). Friedman'a göre Bishop skorunu oluşturan parametrelerin hepsi aynı değerde değildir. Açılma öğesi, silinme, seviye ve kıvama göre 2, pozisyona göre 4 kat daha önemlidir. Friedman, skor 9'un üzerinde olduğunda başarısızlığa rastlanmadığını, 4'den az olduğunda ise %19 başarısızlık oranı bildirmiştir. Ayrıca indüksiyondan önceki servikal durumun latent fazın süresi ile yakından ilişkili olduğunu, aktif fazın süresinin de pariteden etkilendiğini göstermiştir(22). Dhall, indüksiyonun başarısında pozisyon ve seviyenin önemsiz

olduğunu bildirerek, bunları skorlama sisteminden çıkarıp pariteyi eklemiştir(11). Bishop parametrelerini inceleyen bir çok çalışma gözden geçirildiğinde, indüksiyonun başarısıyla en iyi korelasyonu açılmanın, en az ilişkiyi ise seviye ve pozisyonun gösterdiği anlaşılmaktadır(23)

Değişik parametrelerin farklı ağırlıkları nedeni ile birçok puanlama sisteminin geliştirilmiş olmasına rağmen, bunların hiçbiri orijinal Bishop skorlamasının tahmin gücünü arttırmamıştır. Günümüzde Bishop skorlaması, indüksiyonun süresi ve güvenliğini tahmin etmekte en güvenilir ve basit yöntem olarak kabul edilmektedir(23).

Başarılı doğum indüksiyon tahmini için serviksin sonografik ölçümü de kullanılmıştır. Transvajinal servikal uzunluk ölçülmesi ve servikal hunileşmenin yani kapalı bir eksternal os olmasına rağmen internal osun açılmasının varlığı, latent fazın ve doğumun total süresinin kısalığı ile bağlantılıdır. Dijital veya sonografik muayenede servikal uzunluğun ölçümünde anlamlı bir fark saptanmamıştır ve ölçümler korelasyon göstermektedir(21).

2.4. Doğum İndüksiyonunun Prensipleri

Doğum indüksiyonu, spontan olarak doğum eylemi başlamadan önce yapılacak müdahalelerle uterin kontraksiyonların başlaması ve doğumun gerçekleştirilmesi anlamında kullanılır. Amerika'da en çok uygulanan obstetrik prosedürlerden biridir. 1990-2011 arasında doğum indüksiyonu sıklığı 2 kattan daha fazla artarak %9,5'dan %23,2'ye çıkmıştır(24), erken term dönemlerde(37-38. gebelik haftası) 4 kat artarak %2'den %8'e çıkmıştır(25). Bu artışın bir miktarı medikal ve obstetrik olarak doğum indüksiyonu endikasyonlarının artmasına bağlı olsa da bununla birlikte elektif olarak yapılan indüksiyonlar bu artışın büyük kısmından sorumludur(26). İndüksiyon artışının nedenleri arasında; daha iyi servikal olgunlaştırıcı ajanların bulunması, hasta ve hekim tarafından doğum zamanının belirlenmesi ve indüksiyon endikasyonları konusunda hekimlerin daha rahat davranması yer almaktadır(27). Hasta ve hekimin, term veya postterm dönemde intrauterin fetal ölümden korkması da bu artışta önemli bir rol oynar.

2.5. Doğum İndüksiyonu Genel Bilgiler

Doğum indüksiyonunda obstetrik ve medikal endikasyonlara bakıldığında spontan doğum eyleminin başlamasından önce doğum indüksiyonu, gebeliğin devam etmesi durumunda ortaya çıkacak olan maternal veya fetal risklerin erken doğum ile ilişkili risklerden daha fazla olduğu durumlarda tercih edilir(28). Vajinal doğum veya doğum eylemine kontraendikasyon bulunmayan durumlarda sezaryen ile doğumda artmış olan maternal riskler nedeniyle doğum indüksiyonu tercih edilir.

Bununla birlikte, erken doğumun maternal ve fetal olarak yarattığı riskler tam doğru olarak nadiren tahmin edilebilir. Doğum eylemini başlatılması veya gebeliğin devamının tercih edilmesi için olan rölatif riskler; gestasyonel yaş, fetal akciğer matürasyonunun varlığı/yokluğu, klinik durumun ciddiyeti ve servikal durumdan etkilenir. Her ne kadar çeşitli klinik durumlarda doğum indüksiyonunun denenmesi maternal ve fetal sonuçları iyileştirse de(29, 30), bu klinik endikasyonları belirleyecek az sayıda yüksek kalitede kanıt bulunmaktadır(31).

2.6. Doğum İndüksiyonunun Endikasyonları

1. Gebelikte hipertansif olaylar,
2. Membranların erken rüptürü,
3. Koryoamnionit,
4. İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR),
5. Rh izoimmunizasyonu,
6. Günaşımı gebelikler,
7. Fetal ölüm,
8. Dekolman plasenta,
9. Fetal distres şüphesi
10. Maternal diyabet (27).

Daha önceki doğumda yaşanan olumsuzluklar, omuz distosisi veya hızlı doğum, makrozomi şüphesi veya annenin hastaneden uzak yaşaması nedeniyle oluşan maternal anksiyeteyi gidermek için doğum indüksiyonu denenmesine medikal bir endikasyon bulunmamaktadır(32).

2.6.1. Termde Elektif İndüksiyon

Term dönemlerde yapılan elektif(sosyal) indüksiyonlarla ilgili kaygılar; artan sezaryen oranları, erken term dönem ile ilişkili olan neonatal morbiditeler ve artan maliyetlerdir(33).

Nullipar, baş geliş, tekil gebeliği olan hastalarda yakın zamanda yapılan kohort çalışmalarında medikal veya elektif olarak doğum indüksiyonu başlanan hastalarda sezaryen oranı spontan eylemi başlayan kişilere göre iki kat daha fazla olmaktadır(34-41). Bununla beraber; spontan eylemi başlayan kişilerin kontrol grubu olarak seçilmesi sezaryen oranlarının kontrol grubu lehine daha düşük çıkmasına neden olmakta ve bias yaratmaktadır çünkü ekspektan yaklaşım uygulanan pek çok hasta elektif sezaryen seçeneğini spontan doğum eylemi yerine tercih etmektedir. Termde elektif indüksiyon uygulanan nulliparlar ile aynı gestasyonel haftada ekspentan yaklaşım uygulanan nulliparlar sezaryen ile doğum oranları açısından karşılaştırıldığında, elektif indüksiyonun sezaryen ile doğum riskini arttırmadığı görülmektedir(42-44).

Multipar hastalar için yapılan çalışmalarda indüksiyon ile daha düşük sezaryen oranları ve indüksiyon uygulanan nullipar hastalara göre de daha düşük sezaryen oranları bildirilmiştir(45, 46). Her ne kadar bu çalışmaların hepsi retrospektif olsa da küçük bir randomize çalışmada da aynı sonuç çıkmıştır(47).

Term dönemde yapılan elektif doğumlarla ilgili en büyük pediatrik kaygıyı respiratuar problemler nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi oluşturmaktadır(48). Respiratuar problemler; elde olmayan nedenlerle prematür bir infantın doğması nedeniyle veya başarısız indüksiyon sonrasında yapılan sezaryene bağlı olarak gelişen yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle olur. Her ne kadar veriler kısıtlı olsa da, doğru tarihlendirilmiş 39. Gebelik haftasından sonra elektif indüksiyon yapılanlarda ekspektan yaklaşım uygulananlara göre yenidoğanın geçici takipnesi, neonatal sepsis, nöbet geçirme, hipoglisemi, sarılık veya düşük 5.dakika APGAR skoru riskinde artış görülmemektedir(45). Buna karşın, erken term (37*0-38*6 hafta) dönemde dünyaya gelen çocuklarda daha geç haftalarda (39-40 hafta) doğan çocuklara göre daha fazla neonatal morbidite ve yaşamın ilk bir yılı içerisinde sağlık kuruluşlarına daha sık başvuru görülmektedir(49-53).

2.7. Doğum İndüksiyonuna Kontraendikasyon Yaratan Durumlar

1. Geçirilmiş klasik insizyon ya da daha yüksek riskli olan skar ile ilişkili sezaryan öyküsü
2. Geçirilmiş uterin rüptür
3. Geçirilmiş uterin kaviteye girilen transmural insizyon
4. Aktif genital herpes enfeksiyonu
5. Plasenta previa ya da vasa previa
6. Umblikal kord prolapsusu
7. Fetal transvers duruş
8. İnvaziv servikal kanser
9. Kategori III fetal kalp atımı trasesi

Çeşitli klinik durumlarda (geçirilmiş alt segment transvers veya vertikal insizyon ile sezaryen, nonreaktif NST) indüksiyon esnasında maternal veya fetal morbidite de artış olabilir. Bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Başarılı doğum indüksiyonu yapılması pek çok faktöre dayanmaktadır (örn. İntakt veya rüptüre olmuş membranlar, primiparite veya multiparite, baseline servikal durum), indüksiyon yönetimi ve sonlandırma noktalarının seçimi (örn:24 saat içinde doğum olması, 48 saat içinde doğum olması, oksitosin dozu/süresi, doğum şekli, maternal ve neonatal morbidite).

2.8. İndüksiyon Öncesi Değerlendirme

Bu konu ile ilgili yayınlanmış kontrol listeleri bulunmaktadır(54, 55) . Hasta vajinal doğuma kontraendikasyon yaratan durumlar, indüksiyon endikasyonun doğruluğu ve indüksiyon başarısı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Doğum indüksiyonunda oksitosin kullanılması en sık uygulanan yöntemdir(56). Düşük Bishop skorlu hastalarda kullanıldığında başarısız olduğundan, serviksi uygunsuz durumda olanlarda, oksitosin öncesinde servikal olgunlaştırıcı ajanların kullanılması faydalı olur.

2.9.Servikal Olgunlaştırma ve Yöntemleri

İdeal servikal olgunlaştırıcı ajan, doğal olgunlaşma işlemi esnasında meydana gelen değişikliklere benzer servikal değişiklik yapmalıdır, kontraksiyon oluşturmalıdır. Hiçbir yolla uterin kan akımını veya total plasental birimi etkilememelidir. İdeal bir olgunlaştırıcı ajan annenin durumunu etkilememelidir: Fazla bulantı, kusma, diyare, enfeksiyon gibi rahatsızlıklara yol açmamalıdır. Ek olarak servikal yaralanma veya uterus perforasyonu gibi travmalar ile kadının sonraki gebeliklerini etkilememelidir. Bu ajan güvenilir ve pratik olmalı, depolanması ve hazırlanması zor olmamalı, hedef organa etkili olmalı ve ekonomik olmalıdır(57).

Servikal olgunlaşma için çeşitli yöntemler kullanılmış ve kullanılmaktadır: örnek olarak mekanik olgunlaştırma, lokal hormon ve enzimler, intravenöz hormonlar ve prostaglandinler sayılabilir.

Gebeliğin devamı veya sonlandırılması için karar verilirken obstetrik denge göz önüne alınmalı riski, devam eden gebelikte ağır basıyorsa gebelik sonlandırılmalıdır (58).

Mekanik olarak gebeliği sonlandıran müdahaleler sırasında veya sonrasında, daha fazla servikal laserasyon, kanama, uterus perforasyonu, enfeksiyon oluşarak sonraki gebeliklerde servikal yetmezlik, prematür doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek doğma riskini arttırmaktadır(58, 59). İntraservikal PGE2 uygulanımı bu işlemleri kolaylaştırdığından yan etkiler daha az görülmektedir. İngiltere ve İsveç'te bu konuda yapılan araştırmalar, rijit serviksli hastalarda müdahaleli doğumların önemli bir şekilde azaldığını göstermektedir(58). Ulmsten ve arkadaşları, PGE2 jel intraservikal uygulayarak, müdahaleli doğum oranını %25'ten %10'a düşürmüşlerdir(60).

2.9.1.Prostaglandinler

Prostaglandin uygulaması servikste kollajen liflerinin ayrılmasına ve submukozal su içeriğinin artmasına neden olur. Bu değişiklikler doğum oksitosin ile

indüklendiğinde daha yüksek başarı elde edilmesini sağlar(61). Prostaglandinler ayrıca uterusun kasılmasını sağlayarak doğum eylemini başlatabilir.

Uterusunda skar olmayan kadınlarda servikal olgunlaşma için tercih edilen metod prostaglandin kullanımıdır. Etkinleri üzerine plasebo kontrollü randomize çalışmalardan gelen güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Balon kataterlerin aksine, sıklıkla kontraksiyonlar başlatıldığı için prostaglandin kullanımı doğum indüksiyon ya da augmentasyonu için gereken oksitosin dozunun azalmasını da sağlamaktadır(62). Ayrıca prostaglandin uygulaması balon katater takılması işleminden daha kolaydır ve ayrıca prostaglandin uygulamasında balon katatere kıyasla daha yüksek hasta memnuniyeti elde edildiği yönündedir.

Aşırı uterin aktivite prostaglandin kullanımının dezavantajlarından biri olsa da uterusunda skar olmayan kadınlarda yüksek bir güvenlikle kullanılmaktadır. Prostaglandin uygulanan kadınlarda düşük apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, mekonyum ile boyanma ve sezaryen doğum oranları balon katater uygulanan kadınlarla eşit düzeylerdedir(62).

Servikal olgunlaştırma için kullanılan prostaglandin vajinal prostaglandin E1'dir (misoprostol).

Servikal olgunlaşma için optimal tip, yol, sıklık ve doz belirlenmiş değildir. Prostaglandin analogları geleneksel olarak intravenöz ve oral yollardan verilebilir, ancak prostaglandinlerin vajina yada endoservikse lokal uygulamaları yeterli klinik etki sağlanırken daha az yan etki oluşturması açısından tercih edilen yollar haline gelmiştir(61, 63). İntraservikal PGE2 uygulaması 24 saat içinde doğum elde edilmesi açısından intravajinal PGE2 uygulamasında daha az etkin bulunmuştur. Her iki preperat ile de benzer sezaryen ve taşisistol oranları saptanmıştır(64). Bu nedenle tercih edilen, intravajinal PGE2 uygulamasıdır.

Uterin aktivite ve fetal kalp hızı takibi servikal olgunlaştırma için prostaglandin uygulamasını takiben en az 30 dakika gereklidir ve regüler uterin aktivite devam ettiği sürece mümkün olduğunca devam edilmelidir(65).

Eğer doğum elde edilemezse ya da eylemde yeterli ilerleme olmuyorsa protaglandin dozları tekrar edilebileceği gibi oksitosin de başlanabilir.

Artmış uterin rüptür riski nedeniyle prostaglandinler daha önce sezaryen ile doğum yapmış ya da majör uterin cerrahi (ör: myomektomi, histerotomi) geçirmiş term gebelerin doğurtulması için uygun değildirler(66).

Prostaglandinlerin yan etkileri taşisitol, ateş, titreme, kusma ve ishali içermektedir. Yan etki sıklığı prostaglandin tipi ve uygulama yoluna göre değişiklik göstermektedir. Ajan ve uygulama yoluna göre değişmekle birlikte kadınların %30'unda uterin kontraksiyon anormallikleri görülür, diğer sistemik etkiler olguların %5'inde görülür(67-71).

Prostaglandin kullanımı ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar olumsuz perinatal sonuçlar açısından değişiklik olmadığına işaret etse de bu çalışmaların boyutları, uterin rüptür gibi ciddi yan etki görülme ihtimalini ekarte etmek için çok küçüktür(61, 63, 64, 66).

ABD'de servikal olgunlaştırma için iki PGE2 preperatı mevcuttur:

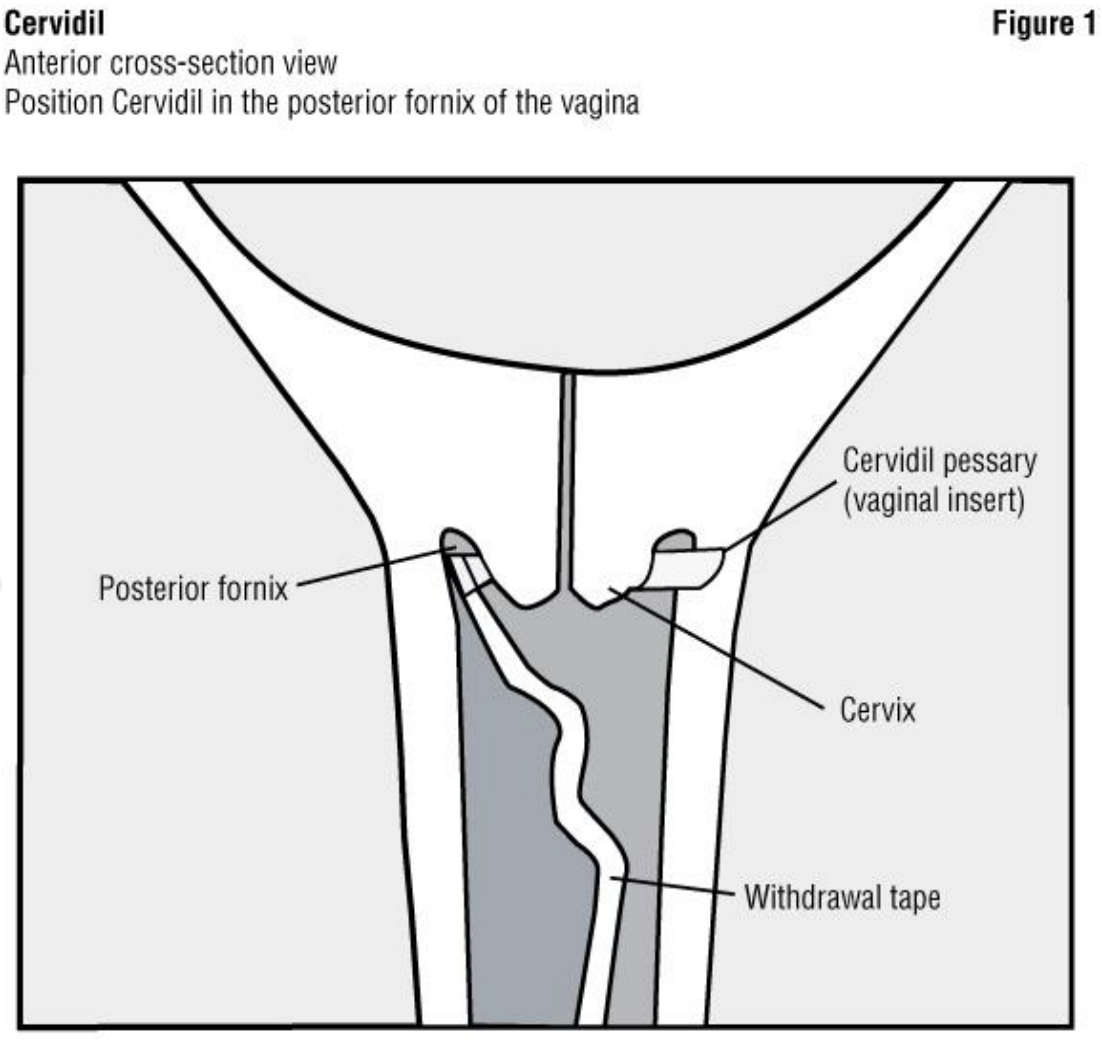
Prepidil; intraservikal uygulama için 0,5 mg dinoproston içeren 2,5 ml jel formundadır. Uterin aktivitenin minimal servikal değişikliğin yetersiz olduğu durumlarda doz 6-12 saatte bir tekrarlanabilir. Üretici firma dinoprostonun maksimum kümülatif dozunun 24 saat içerisinde 1,5 mg'ı geçmemesini önermektedir.

Oksitosin ve prostaglandinlerin birlikte uygulanması nedeniyle oluşabilecek taşisistolden kaçınmak için son doz uygulaması ile oksitosin başlanması arasında 6-12 saat olmalıdır(72, 73).

Propess; 10 mg dinoproston içeren zaman salınımlı intravajinal bir formülasyondur (0,3mg/saat hızında salınır). Preperat aktif doğum eylemi başlayana kadar ya da 12 saat boyunca vajende bırakılır(74-78).



Şekil 2.2. Dinoprostone vajinal ovül



Şekil 2.3. Dinoprostone vajinal ovülün yerleştirilmesi

Oksitosin preperatın çıkarılmasında 30 dakika sonra başlanabilir(72, 73).

Prostaglandin E1 (misoprostol): Misoprostol (Cytotec) 50 ve 25 mcg lık parçalara bölünebilen 100 ve 200 mcg lık tabletler halinde satılan bir prostaglandin E1 analoğudur. Dozlama ve süreklilik tablet parçalarını tartılması ile sağlanabilir(79). Hem oral hem de vajinal yollardan hızla emilmektedir(80).

Misoprostolün kabul edilmiş endikasyonu kronik NSAI kullanımına bağlı gelişen gastrik ülserlerin tedavisidir. Bu ilacın servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu için kullanılması araştırma amacıyla endikasyon dışı kullanım kabul edilmektedir. Ancak bu ajanın servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu için

PGE2 preperatlarına etkin bir alternatif olduğuna dair yeterli kanıtlar mevcuttur(74-78). ACOG aşağıda tarif edildiği şekilde kullanılınca misoprostolun servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu için güvenli ve etkili bir ajan olduğunu belirtmektedir(80-84).

İntravajinal uygulanan misoprostolun optimal doz ve zamanlaması bilinmemektedir(62, 64, 66, 72, 73). Bir meta analizde 50 mcg dozun 25 mcg dozdan daha etkili olduğu saptanmıştır ancak daha yüksek doz kullanılmasının güvenilirliği yeterince değerlendirilememiştir(84). Dolayısıyla başlangıç olarak 25 mcg gibi daha düşük dozlar uygulanmalı 3-6 saatte bir yeni dozlar verilmelidir(75, 85, 86). WHO, 6 saatte bir 25 mcg doz uygulaması önermektedir(87).

Altı saatte bir 50 mcg misoprostol düşük dozlarda yeterli uterin aktivitenin görülmediği bazı durumlarda faydalı olabilir ancak bu dozda taşisistol riski artmaktadır(65, 88-92).

Eğer gerekirse son misoprostol dozundan 4 saat sonra oksitosin uygulaması başlatılabilir.

2.10. Doğum İndüksiyonunda Mekanik Metodlar

Mekanik metotlar servikal olgunlaştırma için kullanılmış en eski yöntemlerdir. Farmakolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında bu yöntemlerin düşük maliyet, düşük taşisistol oranı, daha az sistemik yan etki ve kolay depolanma (soğuk zincir ve son kullanma tarihi gibi durumların söz konusu olmaması) gibi avantajları bulunmaktadır. Yabancı cisim uygulaması nedeniyle maternal ve neonatal enfeksiyon riskinde muhtemel ufak bir artış(93) , aşağı yerleşimli plasentalarda sakınca, servikal manipülasyona bağlı maternal rahatsızlık hissiyatı ve doğum indüksiyonu için sıklıkla oksitosin gerektirmesi bu metotların dezavantajlarıdır.

En sık kullanılan mekanik yöntemler:

- Balon katater uygulaması
- Endoservikal kanala higroskopik dilatörler yerleşitirilmesidir

Bu yöntemler desiduadan prostaglandin F2alfa ve yakınlardaki membranlardan prostaglandin E2 salınmasını sağlayarak etki ediyor gibi görünmektedir. Ayrıca bir katater ya da dilatör uygulaması doğrudan serviksin dilate olmasını sağlar.

Ferguson refleksi serviks ya da vajinal duvarlara baskı ile başlatılan uterin kontraksiyonları uyaran bir nöroendokrin reflekstir. Biyolojide pozitif feed-back mekanizmasına bir örnek olarak gösterilir. Serviksin internal ucuna baskı uygulamasını takiben oksitosin salınımı görülür ve bu da uterin kontraksiyonları stimule eder. Bu durum da doğum gerçekleşene kadar servikstеki basıyı artırarak daha fazla oksitosin salınımına neden olur(94).

2.10.1.Balon Katater

Servikal olgunlaşma sağlanması için kullanılan çift balonlu bir katater ticari olarak mevcuttur (şekil 3) alternatif olarak bir foley katater de kullanılabilir. Randomize çalışmalar iki katater tipi için de eş klinik sonuçlara işaret etmektedir(10, 95).

2.10.2. Foley Katater

Bir ring forseps yardımı ile sönük vaziyetteki foley katater (ucu kesilmiş #16F 30-80 ml balonu olan bir foley katater) internal servikal ostan ekstraamniyotik aralığa yerleştirilir(96, 97). Alternatif olarak katater manuel olarak intrauterin basınç kataterine benzer şekilde yerleştirilebilir. Servikal dilatasyon olmasa bile gebelerde serviks çoğunlukla yumuşak ve esnek olduğundan bu yöntem genellikle mümkündür. Kataterin geçirilmesinde zorlukla karşılaşılırsa ürolojik bir kılavuz kataterin içine yerleştirilerek geçirilebilir. Kılavuz çıkarıldıktan sonra balon şişirilir ve hafifçe geriye çekilerek internal servikal osun üzerine oturması sağlanır.

Bazı klinisyenler kataterin ucuna bir ağırlık yerleştirerek (ör. 1 litre sıvı) ağırlığı yataktan aşağı sarkıtır ancak balon katatere ağırlıkla traksiyon uygulamanın servikal olgunlaşmayı kolaylaştırdığı ya da doğum süresini kısalttığına dair kanıt bulunmamaktadır(98).

Katater yerinden kendiliğinden çıkana kadar ya da 12 saat boyunca yerinde bırakılır. Katater çıkarıldıktan ya da düştükten sonra oksitosin başlanır. Randomize bir çalışmada katater 12 saat sonra çıkarılıp oksitosin başlanan olgularda, 24 saat sonra çıkarılıp oksitosin başlanan olgulara göre 24 saat içinde vajinal doğum olma olasığı anlamlı ölçüde yüksek (%60 vs %21) bulunmuştur(99).

Büyük bir foley katater küçük boyutlardaki benzerlerinden daha etkili olabilir. Doğum indüksiyonu, doğum süresi uzunluğu ve doğum şekli açısından 30ml foley katater ile 60 ml foley katateri karşılaştıran bir çalışmada 60 ml foley katater uygulanan kadınlarda 12 saat içinde doğum oranları daha yüksek (%26 vs %14) bulunmuştur(97).Foley kataterin atılmasından sonraki ortalama servikal açıklık 60 ml foley katater uygulanan kadınlarda daha fazla bulunmasına karşın (4 cm vs 3 cm) 24 saat içinde doğum oranları ve doğum süresi ortancaları arasında fark bulunmamıştır. Sezaryen doğum oranları, maternal morbidite ve neonatal sonuçlar arasında da fark bulunmamıştır. Eğer balon 60 ml sıvı ile şişirilecekse uygun olan daha büyük bir kılavuz katater kullanılmalıdır.

2.10.3. Çift Balon Katater

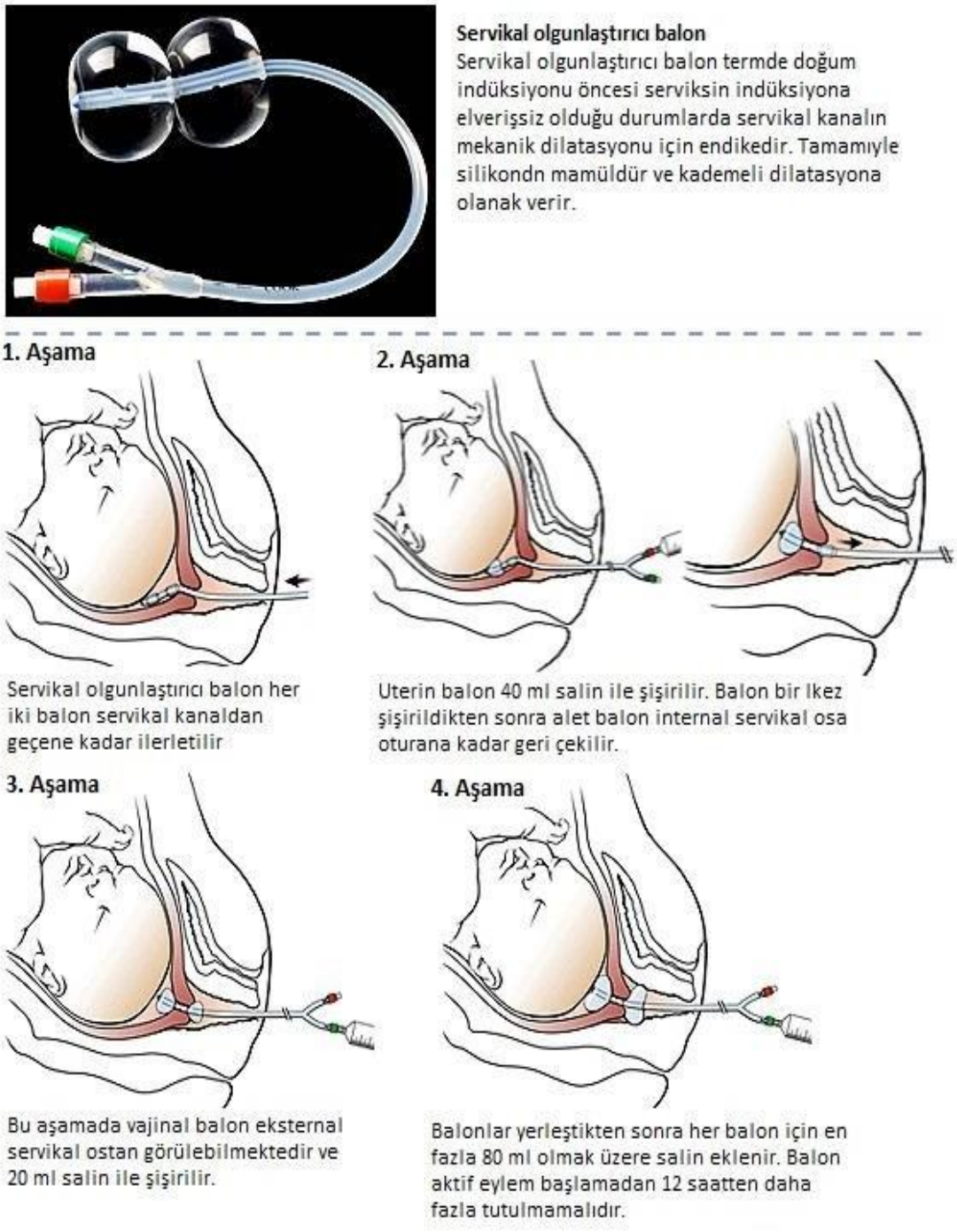
Çift balon katater uygulama metodu tek balon kataterde tanımlanana benzerdir. Proksimal balon servikal kanalda yerleşene dek katater ilerletilir; distal balon intrauterin olmalıdır. İntrauterin balon 40 ml salin ile şişirilir ve internal osa oturana dek geri çekilir. Proksimal balon eksternal osun dışında bulunmalıdır ve 20 ml salin ile şişirilir. Balonlar doğru yerleştirildiğinden emin olunduktan sonra her balon toplam 80 ml olacak şekilde şişirilir.

Çift ve tek balon katateri karşılaştıran çalışmalarda klinik olarak önemli farklılıklar saptanmamıştır(10, 95, 100). Balon katater uygulması bishop skorunda ortalama 3,3 ile 5,3 arasında değişimlerle ilişkili bulunmuştur(101). Küçük plasebo kontrollü randomize bir çalışmada balon katater uygulamasının 12-24 saat sonunda

daha az elverişsiz/değişmemiş serviks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (RR 0.07, 95% CI 0.03-0.19)(102).

Randomize çalışmalar genellikle balon katater uygulamasının servikal olgunlaştırma açısından etkinliği kanıtlanmış olan prostaglandinler kadar etkili olduğuna işaret etmektedir(102).

Balon katater uygulamasının prostaglandin uygulamasına temel üstünlüğü fetal kalp atım değişikilikleri ile birlikte giden hiperstimulasyon (taşisistol) oranlarındaki önemli düşüştür(102).



Şekil 2.4. Servikal olgunlaştırıcı balon ve uygulama yöntemi

Balon ile indüksiyon da fetal kalp atım değişiklikleri olmaksızın görülen hiperstimulasyon daha daha az görülmektedir(102).

Teorik olarak yabancı cisim uygulaması intrauterin enfeksiyon riskini artırmaktadır ancak yapılan bir meta analizden elde edilen sonuçlara göre, servikal

olgunlaştırma için mekanik metotlar kullanılan kadınlarda prostaglandin kulanılanlara oranla maternal ve neonatal enfeksiyöz morbiditeyi artırdığına dair bir kanıt sunmamaktadır. Bu çalışmalar genellikle membran rüptürü olan kadınları dışlamaktadır. Servikal olgunlaştırma için balon katater uygulaması ile ilişkili ciddi enfeksiyon ya da sepsis bildirilmemiştir ancak çoğu klinisyen enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda (ör. Erken membran rüptürü, immünyetmezlik) mekanik yöntemleri uygulamaktan kaçındığı için bu durum emniyetli kabul edilemez (102).

Balon kateter uygulamasından sonra membran rüptürü süresine göre özellikle enfeksiyon riskini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bazı klinisyenler membran rüptürü olan kadınlarda balon katater uygulamazken bazıları membran rüptürü olduğunda katateri çıkartmaktadır. Diğerleri ise servikal olgunlaştırma süresini yerleştirmeden sonra membran rüptürü olsa bile 12 saat ile sınırlı tutmaktadır. Bu açıdan optimal yönetim konusunda bir fikirbirliği yoktur(102).

2.10.4. Higroskopik Dilatörler

İki tip dilatör bulunmaktadır. Biri doğal su yosunundan imal edilmiştir (laminaria), diğeri ise sentetik bir üründür (ör. Dilapan- S). Genelde term gebeliklerde servikal olgunlaştırmadan çok gebelik terminasyonu için kullanılmalarına karşın, higroskopik dilatörler servikal dilatasyon için güvenilir ve etkin metotlardır(103).

Yan etkileri; higroskopik dilatör ve laminaria kullanımının bir sakıncası prostaglandin kullanımı ile karşılaştırıldığında, postparum maternal ve fetal enfeksiyon riskini artırmaya yönelik görülen teorik potansiyeldir(104, 105).

2.10.5. Diğer Yaklaşımlar

Servikal olgunlaştırma için değişen derecelerde başarılarla relaksin(19, 106, 107) , mifepriston(108-115) , nitrik oksit donörleri(56), hyaluronidaz(116), kortikosteroidler(117), hint yağı (118), cinsel ilişki (119, 120), meme stimulasyonu(121) ve bitkisel ürünler(122) denenmiştir. Mevcut alternatiflerin çokluğu yanında bu yöntemlerin etkinlik ve güvenilirlikleri kanıtlanmamış olduğu için kullanımı sınırlıdır.

2.11. İndüksiyon Başarısızlığı

Düşük Bishop skoru, başarılı indüksiyon için kötü bir prognostik faktördür. Doğum indüksiyonunun başarısız olduğu durumlarda genellikle sezaryen önerilmektedir.

Başarısız indüksiyon tanımı için üniversal bir tanım bulunmamaktadır. İndüksiyon başarısızlığı tanısını koymadan önce, temel prensip servikal olgunlaşma için yeterli zaman beklenilmeli ve aktif doğum eyleminin beklenmesi olmalıdır. Bu sayede latent fazda olan hastalar için yeterli süre sağlanmış olur ve indüksiyon başarısızlığı nedeniyle olan sezaryen oranları azaltılabilir(123). İndüklenen hasta aktif faza girdiğinde eylemin ilerlemesi spontan eyleme benzer veya daha hızlı olmalıdır(123). Çeşitli çalışmalarda indüklenen ve spontan olan eylemlerde doğumun ikinci fazının süresi birbirine benzerdir(38, 124-126).

Yapılan bir workshopta başarısız indüksiyon tanımı olarak; 24 saat süre ile oksitosin uygulanmasını takiben 3 dakika aralıklarla regüler uterin kontraksiyonların olmaması veya servikal değişiklik olmaması olarak tanımlanır(127). Güvenli ve etkin ise membranlar rüptüre edilebilir. Bu durumda, indüksiyon başarısızlığı tanısı 12 saat süre ile oksitosin infüzyonu sonrasında koyulur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Bishop skoru ≤4 olan vertex geliş hastalarda doğum indüksiyonunda pge2(dinoproston) ve servikal olgunlaştırıcı balon kateterin klinik kullanımdaki yeri” çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Grişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından ….. tarihli …….. dosya numarası ile onaylanmıştır. Çalışma Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Bu retrospektif çalışmanın amacı doğum indüksiyonunda PGE2 (dinoproston) ile servikal olgunlaştırıcı balonun (cervical ripening balloon) sonuçlarının değerlendirilerek karşılaştırmaktır.

Çalışma retrospektif düzende planlanmış olup Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2014 - Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan doğum indüksiyonlarını kapsamaktadır.

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Ocak 2014- Ocak 2017 yılları arasında miadında gebeliği olan doğum indüksiyonu yapılan kadınları içeren retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Servikal olgunlaştırıcı balon grubunda 30 hasta, dinoproston grubunda yine 30 hasta mevcuttur.

Vajinal kanama, çoğul gebelik, prezentasyon anomalisi, vajinal yolla doğum için kontendikasyonu olanlar (plasenta previa, genital herpes, genital kondülom), sezaryen veya uterin cerrahi geçirmiş olanlar, 4500 gr ve üzeri tahmini fetal ağırlık) çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılan gebelere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak, yazılı ve sözlü olarak hastaların bu çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onamları alınmıştır. Olguların demografik bilgilerini ve jinekolojik öz geçmiş bilgilerini sorgulayan bir anket uygulanmıştır.

Çalışma ve kontrol grubu olarak belirlenen tüm hastaların demografik (yaş,gravida vb.) özellikleri, obstetrik ultrasonografi bulguları özel formlara kaydedilmiştir.Hastalar jinekolojik masaya alınarak genital bölge, vajen ve serviks muayenesi yapılmıştır. Bishop skorlaması her hasta için yapılmıştır. Bishop skoru ≤4

olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş 4'ün üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

60 gebe içinde 30 gebeye servikal olgunlaştırıcı balon (cervical ripening balloon), diğer 30 gebeye dinoproston ile servikal olgunlaştırma ve dilatasyon işlemi uygulanmıştır. Her iki gruptan da bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra bir gruba servikal olgunlaştırıcı balon (cervical ripening balloon) ile diğer gruba dinoproston ile servikal olgunlaştırma ve dilatasyon işlemi uygulanmıştır. Çift balonlu servikal olgunlaştırıcı balonun her bir balonu 80 ml salin ile şişirilmiştir. İşlem sonrası her iki grup gebenin; indüksiyon başlangıcı ile doğum arasındaki süre, ek oksitosin ihtiyacı, aktif eylem süresi (4cm açıklıktan doğuma kadar olan süre), uterin hiperstimulasyon, doğum şekli ve sonucu, eylemde fetal distres nedenli sezeryan oranı, ilerlemeyen eylem oranı, postpartum kanama miktarı, dogum sonrası APGAR skorları 1.,5, dakika, mekonyumlu amniyon mayi oranları ve indüksiyon nedenleri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel hesaplama ve karşılaştırmalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 24.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. İstatistiklerde Pearson exact ki-kare, Pearson ki-kare, Continuity correction ki-kare ve Fisher exact ki-kare testleri kullanıldı. Parametrik örneklerden bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Ayrıca parametrik olmayan Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmanın çalışma grubuna Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 19 ile 45 arasında değişmekte olan toplam 60 gebe olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları balon uygulanan gebe grubunda 28.76±6.10; dinoproston uygulanan gebe grubunda 26.23±3.87'dir. Olgular "Çalışma" (n=30) ve "Kontrol" (n=30) olmak üzere iki grup altında değerlendirildi.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri açısıdan karşılaştırılması

İndüksiyon Şekli			**P değeri**
	Balon	**Propess**	
Hasta sayısı	30	30	-
Yaş (yıl)	28.76±6.10	26.23±3.87	0,061
Gravida	1(1-7)	1(1-11)	0.689
Parite	1(0-3)	1(0-10)	0.629
Gestasyonel Hafta	38.4±1.2	37.8±0.9	0.051

Gravida ve parite ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Yaş ve gestasyonel hafta ortalama (artı-eksi) olarak verilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan gebelerin apgar skorları ve doğum ağırlıkları açısından karşılaştırılması

İndüksiyon Şekli			P değeri
	Balon	Propess	
Apgar 1.dakika	9(8-9)	9(8-9)	0,606
Apgar 5.dakika	10(9-10)	10(9-10)	0,985
Doğum ağırlığı (gram)	2899±519	2971±490	0.556

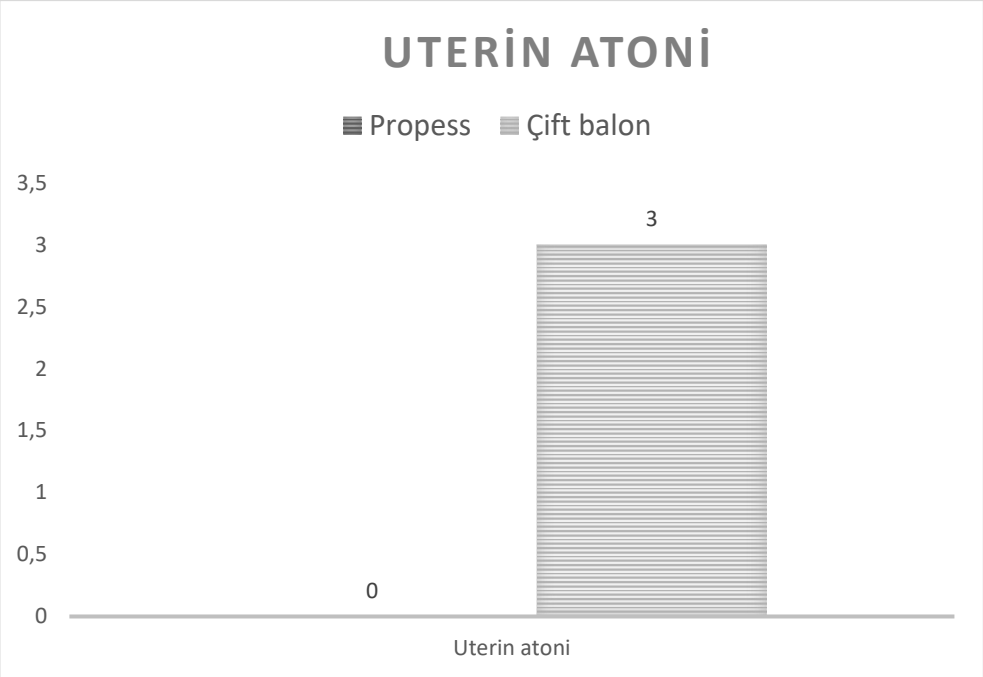
Apgar 1.ve 5.dakika ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Doğum ağırlığı gram cinsinden ortalama (artı-eksi) olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan gebeliklerin doğum sonrası apgar skorları ve doğum ağırlıkları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı da gözlenmiştir

Balon katater grubunda postpartum kanama miktarı ortalama 318±219 ml olarak hesaplanmış olup propess grubunda 201±60ml olarak hesaplanmıştır. Postpartum kanama miktarları arasında balon katater grubu anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur (p=0,008).

Balon katater grubunda 30 hastadan 3 hastada uterin atoni komplikasyonu gelişmiş olup propess grubunda uterin atoniye rastlanmamıştır fakat her iki grup arasında uterin atoni açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı da gözlenmiştir (p=0,237).

Tablo 4.3. Uterin atoni sayısı

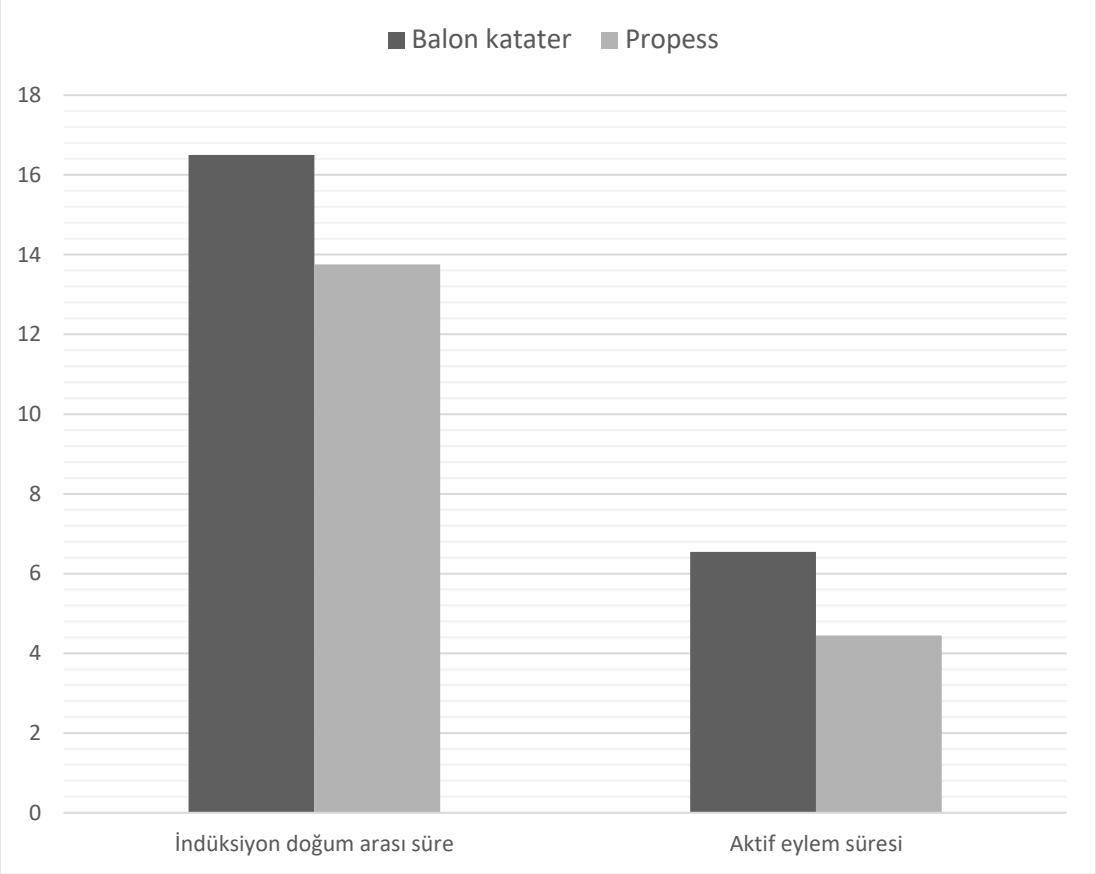


Doğum eylemi esnasında saptanan mekonyumlu mayi oranında ise propess grubunda bir hastaya rastlanılmış olup balon katater grubunda hiçbir hastada mekonyumlu mayiye rastlanmamıştır. Her iki grup arasında mekonyumlu mayi açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (p=0,1).

İndüksiyon başlama süresi ile doğum arasında geçen zaman balon katater uygulanan grupta ortalama 16,50±8,35 saat, propess uygulanan grupta 13,75±8,52 saat olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (p=0,212).

Aktif eylem süreleri karşılaştırıldığında ise balon katater uygulanan grupta ortalama 6,54±4,08 saat, propess uygulanan grupta 4,45±1,73 saat olarak hesaplanmıştır. Balon katater grubunun aktif eylem süresi propess grubuna göre anlamlı ölçüde uzun bulunmuştur (p=0,036).

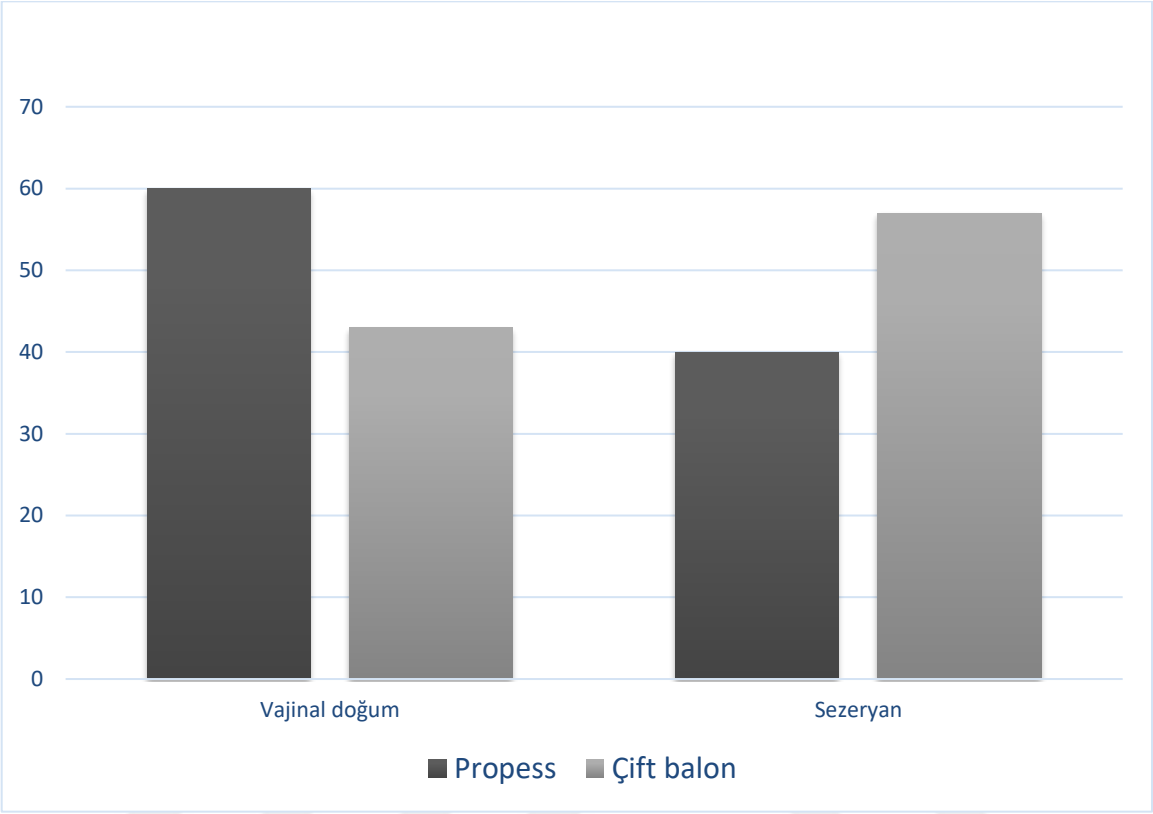
Tablo 4.4. İndüksiyon doğum arası süre ve aktif eylem sürelerinin karşılaştırılması (saat cinsinden)



Ek oksitosin ihtiyacı balon katater uygulanan grupta 13 hastada gerekmiştir ve ortalama 4,34±1,99 saat oksitosin almışlardır. Propess uygulanan grupta ise 8 hastada ek oksitosin ihtiyacı doğmuştur ve ortalama 3,87±2,58 saat oksitosin almışlardır. İki grup arasında ek oksitosin ihtiyacında süre olarak istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (p=0,644).

Balon grubundaki hastaların 13'ü (%43) vajinal yoldan doğum yaparken, %57'si sezaryen ile doğum, propess grubundaki hastaların 18'i (%60) vajinal yoldan doğum yaparken, %40'ı sezaryen ile doğum yapmıştır (Şekil 7).

Tablo 4.5. Balon katater ve propess gruplarının vajinal doğum ve sezeryan oranları açısından karşılaştırılması (yüzde cinsinden)



Tablo 4.6. Doğum şekilleri ve sezeryan endikasyonları açısından balon katater ve propess gruplarının karşılaştırılması

		İndüksiyon Şekli		**P değeri**
		Balon n(%)	Propess n(%)	
Doğum şekli	Vajinal Doğum	13(43,3)	18(60)	0.301
	Sezaryen	17(56,7)	12(40)	
Sezeryan endikasyonu				
	Fetal Distres	5(16,6)	3(10)	0.706
	İlerlemeyen Eylem	10(%3,3)	10(30)	0.100

Balon katater grubunda hastaların 17'sı (%56,7), propess grubunda hastaların 12'ü (%40) sezaryene alınmıştır. Sezaryene gitme oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (p=0,301). Balon kateter grubunda sezaryen olan gebelerin 5'si (%16,6) fetal distress, 10 'u (%33,3) ilerlemeyen eylem endikasyonu ile; Propess grubunda sezaryen olan gebelerin 3'ü (%10) fetal distress, 9 'u (%30) ilerlemeyen eylem endikasyonu ile sezaryene alındı. Balon grubunda ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen alınan gebeler propess grubuna göre fazla olmasına ragmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,1). Balon grubunda yine fetal distress nedeniyle sezaryen alınan gebeler propess grubuna göre fazla olmasına ragmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,706).

Çift balon katater ve propess gruplarının her ikisinde de uterin tetani gözlenmemiştir.

5.TARTIŞMA

Doğum eyleminin indüksiyonu modern kadın doğum hekimliğinin vazgeçilmez bir uygulamasıdır. Doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanımı günümüzde en çok uygulanan yöntemdir(11). Bu konuda klinik uygulamaya en son katılan doğum indüksiyon yöntemlerinden biri olan intraservikal PGE2, günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır(60, 128).

Mekanik bir yöntem olan balon katater ile doğum indüksiyonu nispeten yeni ve hakkında literatürde yeteri kadar çalışma olmayan bir tekniktir. Balon ile elde edilen klinik tecrübelerin literatür ile karşılaştırıldığı bir çalışmada balon ile indüksiyonun diğer yöntemler ile indüksiyondan daha az oranda sezaryene yol açtığı belirtilmektedir(129). Bir başka derlemede balon katater ile indüksiyonun basitlik, düşük maliyet ve ciddi sistemik yan etkilerin olmaması gibi avantajları olduğu belirtilmektedir(130). Ayrıca prostaglandin oksitosin ve balon katater uygulamalarını karşılaştıran bir çalışmada balon katater ile indüksiyonun daha az sezaryen oranları ve daha hızlı doğum ile neticelendiği sonucuna ulaşılmıştır(131). Prostaglandin kullanımı ile balon katatere oranla daha yüksek oranlarda taşisistol ve uterin hiperstimulasyon geliştiği ve balon katater uygulamasına ek olarak prostaglandin kullanılmasının ek fayda sağlamadığı önceki bir çalışmada gösterilmiştir(132).

Bu bulguların ışığında bu çalışmada balon katater uygulaması ile PGE2 (dinoproston) uygulaması yapılan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Balon katater uygulaması ile PGE2 (dinoproston) uygulamasının sonuçlarını doğrudan karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda Bishop skoru ≤4 olan hastalarda balon katater ve dinoproston kullanımının servikal olgunlaşmadaki etkisini ve klinik sonuçlarını karşılaştırmak hedeflenmiştir.

Elverişsiz serviksli kadınlarda dogum eylemini uyarmak için mekanik yöntemlerin kullanılması konusundaki kanıtlar, farklı karşılaştırma bileşenleri ve

farklı protokoller kullanılarak yapılan çok sayıdaki küçük çalışma nedeniyle karmaşıktır.

Doğum eyleminin başlamasını açıklamaya dair yürütülen çalışmalarda doğum eylemi başlamadan önce maternal oksitosin düzeylerinde ani bir artış gösterilememiştir. Buna karşın erken doğum ya da erken doğum tehdidi olan olgularda myometrial oksitosin reseptörlerinin miktarının daha fazla olduğu gösterilmiştir(133). Prostoglandinlerin myometrium dokusunda gap juctionları artırarak oksitosinin reseptörleri üzerinden yaptığı etkiyi artırdığı bilinmektedir ancak servikal açılma ve silinme duruma eşlik ettiğinde salgılanan prostoglandinler myometrial gap junction miktarını artırmaktadır. Balon katater uygulaması ile prezente olan fetal kısmın servikse yeterli bası uygulamadığı durum ve zamanlarda bile mekanik olarak prezente olan fetal kısmı taklit eden bir bası ve germe serviks üzerine uygulanmaktadır. Dolayısıyla doğum eyleminin başlamasında pek çok kaynakta oksitosinden daha önemli ve başarılı olduğuna işaret edilen endojen prostaglandin servikse yapılan mekanik etkilerden ötürü daha erken salgılanmaya başlamaktadır(134). Bu durum da balon katateri̇n etkinliğini artırmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda sezaryen oranı çift balon katater grubunda fazla olmasına iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Balon ile elde edilen klinik tecrübelerin literatür ile karşılaştırıldığı bir çalışmada balon ile indüksiyonun diğer yöntemler ile indüksiyondan daha az oranda sezaryene yol açtığı belirtilmektedir(129). Bizim çalışmamızda sezeryan oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır bunun hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Balon grubunda ve dinoproston grubunda sezaryena giden vakalar endikasyonlarına göre incelendiğinde fetal distress ve ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryene alınan gebelerin oranı arasında anlamlı bir fark görülmemektedir. İlerlemeyen eylem nedeniyle sezaryene giden gebelerin ise istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasına karşın balon grubunda daha fazla olduğu görülmektedir. Balon ile indüksiyon mekanik dilatasyon ve ferguson refleksi gibi daha fizyolojik yollarla doğumu sağlamaktadır. Balon grubunda oluşan indüktif etki daha fizyolojik olmakla

beraber daha düşük düzeylerde olabilir. Bu ilerlemeyen eylem vakalarının balon grubunda daha sık görülmesini açıklayabilir.

Aşırı uterin aktivite prostaglandin kullanımının dezavantajlarından biri olsa da uterusunda skar olmayan kadınlarda yüksek bir güvenlikle kullanılmaktadır. Balon katater gibi mekanik yöntemler ise bu konuda daha güvenilirdir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da uterin tetaniye rastlanmamıştır.

İndüksiyon doğum arası süre balon katater grubunda ortalama 16,5±8,35 saatle dinoproston grubuna göre (ortalama 13,75±8,52 saat) daha uzun olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cromi ve ark. 'ın 2011 yılında yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada foley katater ile vajinal PGE2 uygulanan hastaların ilk 24 saat içinde vajinal doğum gerçekleştirmesi oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir(99) yine Cromi ve ark. 'ın 2012 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise balon katater uygulanan hastaların vajinal PGE2 uygulanan hastalara kıyasla ilk 24 saat içinde vajinal doğum gerçekleştirmesi oranı balon katater gurununda anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur(100). Bizim çalışmamızda ise anlamlı bir fark saptnmamıştır.

Aktif eylem süreleri karşılaştırıldığında ise balon katater grubunda aktif eylem ortalama 6,54±4,08 saat, dinoproston grubunda ise aktif eylem ortalama 4,45±1,73 saat sürmüştür. Balon katater grubunda aktif doğum eylemi süresi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun saptanmıştır (p=0,036). Cromi ve ark. 'ın 2012 yılındaki çalışmasında aktif eylem süreleri açısından dinoproston ve balon katater grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır(100). Ancak küçük hasta populasyonu bizim çalışmamızın temel limitasyonlarından biridir ve daha çok sayıda hasta üzerinde yapılacak çalışmalar

Bizim çalışmamızda balon katater uygulamasının dinoproston ile indüksiyona kıyasla postpartum kanama miktarında anlamlı ölçüde artışa yol açtığı görülmüştür. Bunun sebebi ise balon katater grubundaki 3 hastada uterin atoni ve buna bağlı olarak postpartum hemoraji gelişmesidir. Literatürde balon katater ile uterin atoni arasında ilişki olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Literatürde balon katater ile

misoprostolü karşılaştıran bir çalışmada ise postpartum kanama miktarları her iki yöntem ile de benzer bulunmuştur(135).

Çalışmamızdaki hastalar doğum indüksiyonu esnasındaki ek oksitosin ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında propess grubunda 8 hasta ortalama 3,87±2,58 saat , balon grubunda ise 13 hasta ortalama 4,34±1,99 saat oksitosin almışlardır. Her iki grup arasında ek oksitosin ihtiyacı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Olgunlaşmış bir serviksin myometriumda artmış oranda oksitosin reseptörü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla multipar hastalar daha hızlı doğum yapmasına karşın postpartum uterin atoni ve kanama miktarlarında artış olmaması bu duruma da bağlı olabilir. Yukarıda değindiğimiz etkilerin doğrudan protoglandin uygulaması ile elde edilmesi de mümkündür ancak uterin taşisistol, doğum indüksiyonu sırasında dikkatle gözlenmesi gereken durumlardır. Bu durumun görülmesi halinde indüksiyon durdurulmalı ya da dozu azaltılmalıdır fakat oral ya da vajinal misoprostol uygulamaları kolayca geri döndürülemeyen yöntemlerdir. Ayrıca bir çalışmada uygulanan prostoglandin dozunun artırılmasının doğum süresini kısaltmasına karşın doğum indüksiyon başarısını değiştirmediğini göstermiştir(34). Bu veriler ışığında daha fizyolojik miktarlarda ve nispeten geri döndürmesi daha kolay olan balon yöntemi daha akılcı bir tercih olabilir.

Bu çalışmada hesaplanmamış olmasına karşın özellikle tekrar kullanılabilir olması da göz önünde bulundurulduğunda balon uygulamasının maliyetinin daha düşük olması da diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında bir tercih sebebi sayılabilir.

Çalışmada her iki gruptaki bebeklerin 1. ve 5. Dakika APGAR skorlaması arasında anlamlı fark görülmemiş olup balon katater postnatal sonuçlar üzerinde olumsuz etki etmemektedir.

Bu çalışmanın esas amacı ülkemizde çok yaygın olarak kullanılmayan balon kataterin kullanımını ve klinik sonuçlarını değerlendirmektir. Tekrar kullanılabilirliği ve maliyet etkinliği açsından balon katater uygun bir seçenek olarak gözükmekte olup pospartum kanama konusunda açısından dinoprostona göre anlamlı ölçüde fazla

kanama görülmesi balon katater grubunda görülen uterin atoni komplikasyonuna bağlı gözükmektedir. Ülkemizdeki klinik etkinliğinin tam olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Balon katater ile indüksiyonun daha az sistemik yan etkileri olan, daha düşük oranlarda sezaryene sebep olan ve daha düşük maliyetli bir yöntem olduğunun daha geniş çalışmalarla doğrulanması halinde uygun hastalarda doğum indüksiyonu için ilk tercih olarak sunulabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğum eyleminin indüksiyonu modern kadın doğum hekimliğinin vazgeçilmez bir uygulamasıdır. Başarılı doğum eylemi indüksiyonu için ön koşul servikal olgunlaşmadır. Eğer serviks olgun değilse ve kontraksiyonlara cevap veremezse bu durumda doğum eylemi indüklenirse, yüksek başarısızlık oranları görülür.

Servikal olgunluğun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem Bishop skorlamasıdır. Servikal olgunlaşma ihtiyacını belirten kesin skor konusunda bir konsensus bulunmamaktadır, fakat genel olarak Bishop skoru <6'ı kontraksiyonları uyarmak için çok düşük kabul edilmektedir.

Servikal olgunluğun sağlanmasında ideal ajan, doğum eylemini etkili şeklide uyarmalı ve uygun olmayan serviksi doğuma hazır bir servikse dönüştürmelidir, fakat aynı zamanda güvenli, uygulaması kolay ve hasta için kabul edilebilir olması da gerekir. Doğum eylemini uyarmak için en sık kullanılan farmakolojik yöntemler oksitosin, prostaglandinler ve prostaglandin analoglarıdır. Mekanik yöntemlerde ise foley katater ve çift balon katater yöntemleri ön plana çıkmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada çift balon katater ile indüksiyonun klinik sonuçlarını dinoproston ile karşılaştırdık. Çalışmamızda aktif eylem süresi hariç doğum eyleminde ve vajinal doğum oranında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu çalışma sonuçları literatür ile birlikte balon katater yönteminin ideal doğum indüksiyon yöntemi olmamakla birlikte en az dinoproston kadar etkili olduğuna işaret etmektedir ancak çift balon kataterin dinoprostona göre daha az sistemik yan etkileri olan, daha düşük oranlarda sezaryene sebep olan ve daha düşük maliyetli bir yöntem olup olmadığının kanıtlanması için daha geniş hasta popülasyonlarıyla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Calder, A., The management of the unripe cervix. Human parturition, 1979.

2. Ludmir, J. and H.M. Sehdev, Anatomy and physiology of the uterine cervix. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 433-439.

3. Calder, A., M. Embrey, and K. Hillier, EXTRA-AMNIOTIC PROSTAGLANDIN E2 FOR THE INDUCTION OF LABOUR AT TERM. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1974. 81(1): p. 39-46.

4. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Induction of labor. Practice bulletin no. 10. Washington, DC: ACOG, 1999.

5. Edwards, R.K. and D.S. Richards, Preinduction cervical assessment. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 440-446.

6. Wong, S., et al., Does sweeping of membranes beyond 40 weeks reduce the need for formal induction of labour? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2002. 109(6): p. 632-636.

7. Taylor, S.J. and C.L. Armour, Consumer preference for dinoprostone vaginal gel using stated preference discrete choice modelling. Pharmacoeconomics, 2003. 21(10): p. 721-735.

8. Keirse, M.J., Preparing the cervix for induction of labour. Effective care in pregnancy and childbirth, 1989.

9. Benrubi, G.I., Labor induction: historic perspectives. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 429-432.

10. Speert, H., Obstetrics and Gynecology in America: A history. 1980. Baltimore, Waverly Press.

11. Cunningham F.G., G.N.F., Leveno, K.J., et al.,, Williams Obstetrics. 21th ed. Nobel Tıp Kitabevi, 2005, s:40, 267-72, 470-81, 872. 2005.

12. Chiossi, G., et al., Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 2006. 13(3): p. 203-208.

13. Golichowski, A.M., S. King, and K. Mascaro, Pregnancy-related changes in rat cervical glycosaminoglycans. Biochemical Journal, 1980. 192(1): p. 1.

14. Minamoto, T., et al., Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. American journal of obstetrics and gynecology, 1987. 156(1): p. 138-144.

15. Sanchez-Ramos, L., et al., Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. Obstetrics and gynecology, 1993. 81(3): p. 332-336.

16. Parashi, S.H., N.B. Bonabi, and A. Rashidi, Re: Oxytocin induction of labour: a comparison of two protocols. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology, 2005. 45(6): p. 540-540.

17. Arias, F., Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. 43(3): p. 455-468.

18. Kokenyesi, R. and J. Frederick Woessner Jr, Relationship between dilatation of the rat uterine cervix and a small dermatan sulfate proteoglycan. Biology of reproduction, 1990. 42(1): p. 87-97.

19. Weiss, G., et al., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Relaxin for Cervical Ripening in Post-Delivery Date Pregnancies. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009. 1160(1): p. 385-386.

20. Cocks, D.P., Significance of initial condition of cervix uteri to subsequent course of labour. British Medical Journal, 1955. 1(4909): p. 327.

21. Harrison, R.F., M. Flynn, and I. Craft, Assessment of factors constituting an" inducibility profile". Obstetrics and gynecology, 1977. 49(3): p. 270-274.

22. Williams, M.C., J. Krammer, and W.F. O'brien, The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. Obstetrics & Gynecology, 1997. 90(5): p. 784-789.

23. Costa, B.M.F., R.R. Paulinelli, and M.A. Barbosa, Association between maternal and fetal weight gain: cohort study. Sao Paulo Medical Journal, 2012. 130(4): p. 242-247.

24. Martin, J.A., et al., Births: final data for 2011. 2013.

25. Murthy, K., et al., Trends in induction of labor at early-term gestation. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2011. 204(5): p. 435. e1-435. e6.

26. Engle, W.A. and M.A. Kominiarek, Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. Clinics in perinatology, 2008. 35(2): p. 325-341.

27. Rayburn, W.F. and J. Zhang, Rising rates of labor induction: present concerns and future strategies. Obstetrics & Gynecology, 2002. 100(1): p. 164-167.

28. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol, 2009. 114: p. 386-397.

29. Nicholson, J.M., et al., The impact of the active management of risk in pregnancy at term on birth outcomes: a randomized clinical trial. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2008. 198(5): p. 511. e1-511. e15.

30. Spong, C.Y., et al., Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstetrics and gynecology, 2011. 118(2 Pt 1): p. 323.

31. Mozurkewich, E., et al., Indications for induction of labour: a best-evidence review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. 116(5): p. 626-636.

32. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. Obstetrics and gynecology, 2013. 121(4): p. 911.

33. Ehrenthal, D.B., et al., Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(5): p. 1047-1055.

34. Cammu, H., et al., Outcome after elective labor induction in nulliparous women: a matched cohort study. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2002. 186(2): p. 240-244.

35. Seyb, S.T., et al., Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. Obstetrics & Gynecology, 1999. 94(4): p. 600-607.

36. Luthy, D.A., J.A. Malmgren, and R.W. Zingheim, Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2004. 191(5): p. 1511-1515.

37. Vrouenraets, F.P., et al., Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(4): p. 690-697.

38. Vahratian, A., et al., Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(4): p. 698-704.

39. Yeast, J.D., A. Jones, and M. Poskin, Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1999. 180(3): p. 628-633.

40. Prysak, M. and F.C. Castronova, Elective induction versus spontaneous labor: a case-control analysis of safety and efficacy. Obstetrics & Gynecology, 1998. 92(1): p. 47-52.

41. Ehrenthal, D.B., X. Jiang, and D.M. Strobino, Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. Obstetrics & Gynecology, 2010. 116(1): p. 35-42.

42. Osmundson, S., R.J. Ou-Yang, and W.A. Grobman, Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with an unfavorable cervix. Obstetrics & Gynecology, 2011. 117(3): p. 583-587.

43. Cheng, Y.W., et al., Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2012. 207(6): p. 502. e1-502. e8.

44. Darney, B.G., et al., Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. Obstetrics and gynecology, 2013. 122(4): p. 761.

45. Caughey, A.B., et al., Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. Annals of internal medicine, 2009. 151(4): p. 252-263.

46. Laughon, S.K., et al., Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2012. 206(6): p. 486. e1-486. e9.

47. Nielsen, P.E., et al., Comparison of elective induction of labor with favorable Bishop scores versus expectant management: a randomized clinical trial. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2005. 18(1): p. 59-64.

48. Stock, S.J., et al., Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. Bmj, 2012. 344: p. e2838.

49. Dietz, P.M., et al., Early term delivery and health care utilization in the first year of life. The Journal of pediatrics, 2012. 161(2): p. 234-239. e1.

50. Zhang, X. and M.S. Kramer, Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. The Journal of pediatrics, 2009. 154(3): p. 358-362. e1.

51. Escobar, G., et al., Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. Archives of Disease in Childhood, 2005. 90(2): p. 125-131.

52. Wetta, L. and A.T. Tita, Early term births: considerations in management. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2012. 39(1): p. 89-97.

53. Wang, M.L., et al., Clinical outcomes of near-term infants. Pediatrics, 2004. 114(2): p. 372-376.

54. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Patient Safety Checklist no. 5: scheduling induction of labor. Obstetrics and gynecology, 2011. 118(6): p. 1473.

55. Clark, S., et al., Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2007. 197(5): p. 480. e1-480. e5.

56. Alfirevic, Z., A.J. Kelly, and T. Dowswell, Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Library, 2009.

57. Pennell, C., et al., Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE2 gel. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. 116(11): p. 1443-1452.

58. Caruso, A., et al., The Use of Prostaglandin E2for Cervical Ripening in Patients Requiring Induction of Labour. Journal of international medical research, 1997. 25(3): p. 159-166.

59. Dalui, R., et al., Comparison of extraamniotic Foley catheter and intracervical prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2005. 84(4): p. 362-367.

60. Ulmsten, U., L. Wingerup, and G. Ekman, Local application of prostaglandin E2 for cervical ripening or induction of term labor. Clinical obstetrics and gynecology, 1983. 26(1): p. 95-105.

61. Keirse, M., Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. 1993.

62. Vaknin, Z., Y. Kurzweil, and D. Sherman, Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2010. 203(5): p. 418-429.

63. Prins, R.P., et al., Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1986. 154(6): p. 1275-1279.

64. Kelly, A.J., J. Kavanagh, and J. Thomas, Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane database syst rev, 2009. 4: p. CD003101.

65. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins--Obstetrics.(2009). ACOG practice bulletin no. 107: Induction of labor. Obstetrics and Gynecology. 114(2): p. 386-397.

66. Lydon-Rochelle, M., et al., Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. New England Journal of Medicine, 2001. 345(1): p. 3-8.

67. Tang, O.S., et al., Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Human reproduction, 2002. 17(2): p. 332-336.

68. Wolf, S.B., L. Sanchez-Ramos, and A.M. Kaunitz, Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(2): p. 365-371.

69. Shetty, A., et al., Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2002. 109(6): p. 645-650.

70. Shetty, A., P. Danielian, and A. Templeton, Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2002. 186(1): p. 72-76.

71. Souza, A., M. Amorim, and F. Feitosa, Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. 115(11): p. 1340-1349.

72. Smith, C.V., W. Rayburn, and A. Miller, Intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and initiation of labor. Comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. The Journal of reproductive medicine, 1994. 39(5): p. 381-384.

73. Witter, F.R., L.E. Rocco, and T.R. Johnson, A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 166(3): p. 830-834.

74. Alfirevic, Z. and A. Weeks, Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev, 2001. 2(001338).

75. Hofmeyr, G.J., A.M. Gülmezoglu, and C. Pileggi, Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Library, 2010.

76. Austin, S.C., L. Sanchez-Ramos, and C.D. Adair, Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2010. 202(6): p. 624. e1-624. e9.

77. Fox, N., et al., Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2011. 118(6): p. 647-654.

78. Muzonzini, G. and G.J. Hofmeyr, Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Library, 2004.

79. Williams, M.C., et al., Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2002. 187(3): p. 615-619.

80. Khan, R.-U., et al., Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. Obstetrics & Gynecology, 2004. 103(5): p. 866-870.

81. Farah, L.A., et al., Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1997. 177(2): p. 364-371.

82. Wing, D.A., Labor induction with misoprostol. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1999. 181(2): p. 339-345.

83. Sanchez-Ramos, L., et al., Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. Obstetrics & gynecology, 1997. 89(4): p. 633-642.

84. Sanchez-Ramos, L., A.M. Kaunitz, and I. Delke, Labor induction with 25 μg versus 50 μg intravaginal misoprostol: a systematic review. Obstetrics & gynecology, 2002. 99(1): p. 145-151.

85. Calder, A., et al., Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. 115(10): p. 1279-1288.

86. Tan, T.C., et al., A randomised controlled trial of low-dose misoprostol and dinoprostone vaginal pessaries for cervical priming. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2010. 117(10): p. 1270-1277.

87. Tang, J., et al., WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2013. 121(2): p. 186-189.

88. Wing, D.A., et al., Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 2013. 122(2, PART 1): p. 201-209.

89. Wing, D.A., M.R. Park, and R.H. Paul, A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. Obstetrics & Gynecology, 2000. 95(6): p. 905-908.

90. Kundodyiwa, T.W., Z. Alfirevic, and A.D. Weeks, Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. Obstetrics & Gynecology, 2009. 113(2): p. 374-383.

91. Hofmeyr, G., et al., Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2001. 108(9): p. 952-959.

92. Dällenbach, P., et al., Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2003. 188(1): p. 162-167.

93. Heinemann, J., et al., Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2008. 199(2): p. 177-188.

94. Johnson, M.H., Essential Reproduction 6th edition (2007), Blackwell Publishing.

95. Salim, R., et al., Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(1): p. 79-86.

96. Levy, R., et al., A randomized trial comparing a 30-mL and an 80-mL Foley catheter balloon for preinduction cervical ripening. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2004. 191(5): p. 1632-1636.

97. Delaney, S., et al., Labor induction with a Foley balloon inflated to 30 mL compared with 60 mL: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 2010. 115(6): p. 1239-1245.

98. Gibson, K.S., B.M. Mercer, and J.M. Louis, Inner thigh taping vs traction for cervical ripening with a Foley catheter: a randomized controlled trial. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2013. 209(3): p. 272. e1-272. e7.

99. Cromi, A., et al., Is transcervical Foley catheter actually slower than prostaglandins in ripening the cervix? A randomized study. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2011. 204(4): p. 338. e1-338. e7.

100. Cromi, A., et al., A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2012. 207(2): p. 125. e1-125. e7.

101. Gelber, S. and A. Sciscione, Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. Clinical obstetrics and gynecology, 2006. 49(3): p. 642-657.

102. Jozwiak, M., et al., Foley catheter versus 25 mcg vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M study) and systematic review and meta-analysis of literature. American journal of perinatology, 2014. 31(2): p. 145-56.

103. Gilson, G.J., et al., A prospective randomized evaluation of a hygroscopic cervical dilator, Dilapan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1996. 175(1): p. 145-149.

104. Chua, S., et al., Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 1997. 23(2): p. 171-177.

105. Krammer, J., et al., Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. Obstetrics & Gynecology, 1995. 85(4): p. 614-618.

106. Bell, R.J., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening. Obstetrics and gynecology, 1993. 82(3): p. 328-333.

107. Brennand, J.E., et al., Recombinant human relaxin as a cervical ripening agent. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997. 104(7): p. 775-780.

108. Frydman, R., et al., Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Obstetrics and gynecology, 1992. 80(6): p. 972-975.

109. Giacalone, P., et al., Cervical ripening with mifepristone before labor induction: a randomized study. Obstetrics & Gynecology, 1998. 92(4): p. 487-492.

110. Wing, D.A., M.J. Fassett, and D.R. Mishell Jr, Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 2000. 96(4): p. 543-548.

111. Stenlund, P., et al., Induction of labor with mifepristone,-A randomized, double-blind study versus placebo. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1999. 78(9): p. 793-798.

112. Elliott, C.L., J.E. Brennand, and A.A. Calder, The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. Obstetrics & Gynecology, 1998. 92(5): p. 804-809.

113. Berkane, N., et al., Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2005. 192(1): p. 114-120.

114. Lelaidier, C., et al., Mifepristone for labour induction after previous caesarean section. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1994. 101(6): p. 501-503.

115. Wing, D.A., C. Guberman, and M. Fassett, A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2005. 192(2): p. 445-451.

116. Kavanagh, J., A. Kelly, and J. Thomas, Hyaluronidase for cervical priming and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev, 2001. 2.

117. Kavanagh, J., A. Kelly, and J. Thomas, Corticosteroids for induction of labor. Cochrane Database Syst Rev, 2001. 2.

118. Kelly, A.J., J. Kavanagh, and J. Thomas, Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev, 2001. 2(2).

119. Kavanagh, J., A.J. Kelly, and J. Thomas, Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Library, 2001.

120. Omar, N.S., et al., Coitus to expedite the onset of labour: a randomised trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2013. 120(3): p. 338-345.

121. Kavanagh, J., A.J. Kelly, and J. Thomas, Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane Library, 2005.

122. McFarlin, B.L., et al., A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Journal of Midwifery & Women's Health, 1999. 44(3): p. 205-216.

123. Xenakis, E.M.-J., et al., Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. Obstetrics & Gynecology, 1997. 90(2): p. 235-239.

124. Hoffman, M.K., et al., Comparison of labor progression between induced and noninduced multiparous women. Obstetrics & Gynecology, 2006. 107(5): p. 1029-1034.

125. Macer, J.A., C.L. Macer, and L.S. Chan, Elective induction versus spontaneous labor: a retrospective study of complications and outcome. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 166(6): p. 1690-1697.

126. Janakiraman, V., J. Ecker, and A.J. Kaimal, Comparing the second stage in induced and spontaneous labor. Obstetrics & Gynecology, 2010. 116(3): p. 606-611.

127. Spong, C.Y., et al., Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development, society for maternal-fetal medicine, and American college of obstetricians and gynecologists workshop. Obstetrics and gynecology, 2012. 120(5): p. 1181.

128. Rayburn, W.F., Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1989. 160(3): p. 529-534.

129. Atad, J., et al., Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997. 104(1): p. 29-32.

130. Sherman, D.J., et al., Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. Obstetrical & gynecological survey, 1996. 51(10): p. 621-627.

131. Atad, J., et al., A randomized comparison of prostaglandin E2 oxytocin, and the double-balloon device in inducing labor. Obstetrics & Gynecology, 1996. 87(2): p. 223-227.

132. Chung, J.H., et al., A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol–Foley catheter for labor induction. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2003. 189(4): p. 1031-1035.

133. Gabbe, S., Pocket companion to obstetrics: Normal and problem pregnancies. 2002.

134. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Obstetrics and gynecology, 2009. 114(1): p. 192.

135. Wang, W., et al., Which is the safer method of labor induction for oligohydramnios women? Transcervical double balloon catheter or dinoprostone vaginal insert. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014. 27(17): p. 1805-1808.