



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**40 ML VE 80 ML SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI
ÇİFT BALON KATETER ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan YAKUT

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ethem Serdar YALVAÇ

YOZGAT-2018

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**40 ML VE 80 ML SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI
ÇİFT BALON KATETER ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan YAKUT

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ethem Serdar YALVAÇ

YOZGAT-2018

TEŞEKKÜR

Tez seçimi ve hazırlanmasında her konuda yardımcı ve destek olan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle her zaman yolumuzu aydınlatan, yetişmemde büyük emeği olan, kendilerine çok sey borçlu olduğum, tez danışmanım saygı değer hocam Sayın **Prof. Dr. Ethem Serdar YALVAÇ**'a, tanıştığım ilk günden beri bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak kendime örnek aldığım hocam Sayın **Doç. Dr. Mustafa KARA**'ya, teorik ve pratik bilgi ve becerilerini sürekli bana aktaran meslek hayatım boyunca yardımlarını istemekten çekinmeyeceğim hocalarım Sayın **Dr. Öğr. Ü. Taylan ONAT**'a, Sayın **Dr. Öğr. Ü. Emre BAŞER**'e, Sayın **Dr. Öğr. Ü. Melike DEMİR ÇALTEKİN**'e ve Sayın **Dr. Öğr. Ü. Demet AYDOĞAN KIRMIZI**'ya teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

Ayrıca uzmanlık hayatında ilk tanıştığım hocalarım **Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN** ve **Dr. Öğr. Ü. Levent SEÇKİN**'e de saygı ve şükranlarımı sunarım.

4,5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan babam **Yusuf**, annem **Emine**, ağabeylerim **Atakan**, **Orhan** ve uzmanlık eğitimim boyunca çok büyük fedakarlıklar yaşattığım eşim **Nihal** ve çocuklarım **Orhan Alperen** ve **Ege Buğra YAKUT**'a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım

Hakan YAKUT

YOZGAT, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. SERVİKSİN YAPISI	1
2.1.1. Stroma	2
2.2. OLGUNLAŞMA FİZYOLOJİSİ.....	9
2.2.1. Bağ Dokusu Yeniden Yapılanması	9
2.2.2. Servikal Olgunlaşmanın Fizyolojik Kontrolü	11
2.2.3. Servikal Olgunlaşma Biyokimyası	15
2.2.4. Servikal Olgunlaşmanın Hormonal Kontrolü.....	17
2.2.5. Myometrial Kontraktilite ve Servikal Olgunlaşma Arasındaki İlişki	19
2.2.6. İndüksiyon Öncesi Servikal Değerlendirme	20
2.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU.....	23
2.3.1. Doğum İndüksiyonunun Tarihi.....	28
2.3.2. Servikal Olgunlaştırma Yöntemleri.....	30
2.3.2.1. Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Farmakolojik Olmayan Yöntemler.....	30
2.3.2.1.1. Cinsel İlişki	31
2.3.2.1.2. Memenin Uyarılması	31
2.3.2.1.3. Membran Stripping (Membran Sıyırma)	31
2.3.2.1.4. Amniyotomi	32
2.3.2.2. Mekanik Yöntemler	33
2.3.2.2.1. Balon Kateterler.....	34

2.3.2.2.2. Higroskopik dilatatörler	37
2.3.3. Çeşitli Paramedikal Yöntemler	38
2.3.3.1. Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Farmakolojik Yöntemler	39
2.3.3.1.1. Oksitosin	39
2.3.3.1.2. Oksitosin Komplikasyonları	43
2.3.3.1.3. Prostaglandinler	43
2.3.3.1.4. Dinoproston (Prostaglandin E2)	44
2.3.3.1.5. Prostaglandin E1 (Misoprostol)	46
2.3.3.1.6. Prostaglandin F2	47
2.3.3.1.7. Mifepriston (RU – 486)	47
2.3.4. Tarihi Önemi Olan Ancak Günümüzde Kullanılmayan Yöntemler	48
2.3.4.1. Östrojenler	48
2.3.4.2. Kortikosteroidler	48
2.3.4.3. Hiyalüronidaz	48
2.3.4.4. Relaksin	48
2.3.4.5. Nitrik Oksit	49
2.3.4.6. Sitokinler	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM	50
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI	50
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	51
4. BULGULAR	54
5. SONUÇLAR	73
ÖZET	74
SUMMARY	76
6. KAYNAKLAR	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Kollajenin Histolojik Görünümü	4
Şekil 2. Proteoglikan zemin maddesi.....	6
Şekil 3. Gebelik ve lohusalıkta servikal fonksiyon. Süreç bir süreklilik olarak işlese de her evre kendine has biyokimyasal ve selüler olaylarla karakterizedir (iNOS; İndüklenmiş nitrik oksit sentaz, İL-8; İnterlökin 8, HA; Hyalüronik asit, GAG; Glikozaminoglikan).....	18
Şekil 4. Cook servikal olgulaştırıcı balon	35
Şekil 5. Servikal olgunlaştırıcı balon uygulama şekli.	36

TABLULAR DIZINI

Sayfa No:

Tablo 1.	Bishop Pelvik Skorlama Sistemi.....	21
Tablo 2.	Doğum indüksiyonunun endike olduğu durumlar.....	25
Tablo 3.	Doğum indüksiyonunun kontrendike olduğu durumlar.....	26
Tablo 4.	Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Oksitosin Rejimler	41
Tablo 5.	Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Analiz Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.	54
Tablo 6.	Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum endikasyonları (IUGG; İntrauterin gelişme geriliği. EMR; Erken membran rüptürü. PUPPP; Gebeliğin kaşıntılı ürtiker plakları)	55
Tablo 7.	Balon konduktan sonra balonun kalma süresi ve balon attıktan sonra elde edilen zamansal değerler. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Analiz Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.....	56
Tablo 8.	Hastaların balon attıktan sonraki Bishop skorlarıyla başlangıç Bishop skorları arasındaki fark. Analiz Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir (B1; Başlangıç Bishop skoru. B2; Balon attıktan sonraki Bishop skoru).....	57
Tablo 9.	Servikal uzunluğun başlangıç ve balon attıktan sonraki Bishop skorları arasındaki farka etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.	57
Tablo 10.	Servikal uzunluğun her iki grupta balon kalma ve indüksiyon süresine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.	58
Tablo 11.	BMI'nin balonun kalma süresine ve doğum sürelerine etkisi (BMI; Vücut kitle indeksi) Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.	58

- Tablo 12.** Paritenin balon kalma sürelerine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. 59
- Tablo 13.** Paritenin indüksiyon sürelerine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. 59
- Tablo 14.** Doğum ağırlığının balon kalma sürelerine, indüksiyon sürelerine ve doğum sürelerine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. 60



1. GİRİŞ

Fizyolojik bir süreç olan gebelik genellikle sağlıklı bir annenin sağlıklı bir bebekle buluşmasını amaçlar. Ancak bazı durumlarda gebelik sürecine müdahale etmek gerekebilir. Bu durumlardan biri de fetal veya maternal nedenlerle gebeliğin sonlandırılmasını içerir. Gebelik haftasına ve maternal duruma göre uygun terminasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Gebeliğin beklenen sonucuna ulaşmak için kontrendikasyon yoksa öncelikli olarak normal doğum amacıyla indüksiyon düşünülür.

Gebelik ürününün atılmasını sağlamak amacıyla uterusun kasılmaya teşvik edilmesi indüksiyon olarak tanımlanır. Doğum indüksiyonunun amacı, doğumun başlangıcından önce uterus kasılmalarını uyararak vajinal doğum sağlamaktır. İndüksiyon obstetrikte yaygın kullanılan bir prosedürdür; insidansı, 1990 ile 2003 arasında iki kattan fazla artmıştır ve 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm gebeliklerin % 23.8'inde kullanılmıştır [1].

Doğum indüksiyonunu gerektiren kadınların sayısı arttıkça, kötü Bishop skoruna sahip olan ve servikal olgunlaşma gerektiren kadın sayısı da artmaktadır. İndüksiyon amacıyla kullanılan çok çeşitli yöntemler mevcuttur ve bunlar farmakolojik ve mekanik yöntemlere ayrılabilir. Mekanik olgunlaşma Hipokrat'a kadar uzanan, kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Mekanik ve farmakolojik servikal olgunlaşma yöntemleri arasındaki en önemli fark; farmakolojik ajanların sıklıkla serviksi olgunlaştırması ve doğumu indüklemesidir, oysa mekanik ajanlar serviksi doğum indüksiyonuna yol açmadan olgunlaştırabilir ve oksitosin gibi ikinci bir ajan gerektirebilir [2].

Geçmiş yıllarda serviks uterus kontraksiyonlarına cevaben dilate olan pasif bir yapı olarak düşünülürdü; bu nedenle doğumla ilgili çalışmalar daha çok uterus kontraksiyonları üzerinde yoğunlaşmıştı. Ancak serviksin dinamik bir organ olduğu; gebelik dönemi boyunca ve doğum eylemi esnasında fiziki ve kimyasal birçok değişiklik geçirdiği uzun zamandır bilinmektedir [3-5]. Doğum eylemi, ortaya çıkan

uterin kontraksiyonlara cevap veren bir serviksin varlığı durumunda başarılı olacaktır.

Servikal olgunlaşma; serviksin yumuşaması ve silinmesi ile karakterize serviksin yeniden şekillenmesini içeren doğum indüksiyonundan ayrılamayan bir prosedürdür. Bu nedenle servikal olgunlaşma için yapılan girişimler indüksiyon amacıyla da kullanılmaktadır. Başarısız indüksiyon oranının azaltılmasında ve doğuma kadar olan sürenin kısalmasında servikal olgunlaşma önemlidir [6].

Serviksin olgunlaşması kavramı; ilk defa 1964'te Edward H. BISHOP tarafından değerlendirilerek **fetusun seviyesi, serviksin kıvamı, pozisyonu, silinmesi ve açıklığının** toplu olarak değerlendirilerek uterus kasılmalarına duyarlı hale gelmesini ifade eden bir olgu olarak obstetri pratiğindeki yerini almıştır [7]. Serviksin olgunlaşmadığı durumlarda doğumun uyarılması genellikle zor ve uzun olurken müdahaleli doğum ve sezaryen oranı artmaktadır. Bu da maternal ve neonatal mortalite ile morbidite riskini artırmaktadır.

Servikal olgunlaşma için ideal yöntemler, hem anne hem de fetus için güvenli olan, düşük maliyete sahip, minimal maternal rahatsızlığa neden olan ve yoğun izlem gerektirmeyenlerdir.

İndüksiyon öncesi servikal olgunlaşma için herhangi bir mekanik veya farmakolojik yöntemin üstünlüğü tanımlanmamıştır. Bununla birlikte mekanik yöntemlerin güvenli ve farmakolojik yöntemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir [2, 6, 8]. İlaveten mekanik yöntemler, farmakolojik yöntemlerle kıyaslandığında düşük depolama maliyeti, daha az yan etki ve düşük uterus hiperstimülasyonu gibi potansiyel avantajlara sahiptir [8, 9].

Biz buradaki çalışmamızda indüksiyon amaçlı 40 ml ve 80 ml servikal olgunlaştırıcı balon kullanarak doğum sürelerine etkilerini inceledik. Böylece acaba serviksin uyarılması ve doğumun ilerlemesinde sadece uyarma yeterli mi yoksa kantitatif olarak uyarı derecesi de önemli mi sorusuna cevap aradık.

Çalışmamızda önce asıl hedefimiz olan serviksin yapısını ele alacağız. Daha sonra servikal olgunlaşmanın hedefi olan indüksiyon metodlarını inceleyerek çalışma sonuçlarımızı değerlendireceğiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKSİN YAPISI

Serviksin ana yapısını proteoglikanlar ile çevrelenmiş kollajen demetlerinden oluşan bağ dokusu şeklinde stroma oluşturur. Bu yapı gebe olmayan durumda ve gebeliğin erken dönemlerinde servikse karakteristik palpable sertliğini sağlar. Doğumun başlangıcından önce servikte 12 saatten 6-8 haftaya kadar süren biyokimyasal değişiklikler oluşur. Serviksin olgunlaşma sürecinde düz kasların rolü çok azdır. Daha çok kollajen ve konnektif dokuda değişiklikler görülür. Olgunlaşma ile birlikte kollajen ve protein konsantrasyonları azalırken servikal esneklik artar. Kollajen kaybı kollajenazın proteolitik etkisi ve kollajenin parçalanması ile oluşan ürünlerin eliminasyonu ile olur [10, 11].

Servikal olgunlaşmada iki temel olay mevcuttur. Birincisi kollajenin parçalanması ile total servikal proteinin kollajen fraksiyonunda progresif azalma görülür. İkincisi çeşitli glikozaminoglikanların miktarındaki değişiklik sonucu serviksin esnekliği artar [12]. Gebeliğin geç dönemlerinde kollajen konsantrasyonu gebe olmayan servikse göre % 30 oranında azalır, kollajen fibrillerinin organizasyonu sağlayan proteoglikanlar ise %50 oranında azalır [11, 13]. Olgunlaşmamış term gebe serviksinde küçük dermatan sülfat proteoglikanı dominant olarak görülür. Doğum esnasında ise büyük proteoglikanlarda 2.5 kat artış gözlenir. Bu değişim fibroblast aktivitesinin değişimine bağlıdır. Glikozaminoglikanların artışı uterus kontraksiyonlarını etkilemeden servikal yumuşamaya neden olur. Hyaluronik asit bir dokunun su tutma kapasitesi ile ilgili bir maddedir. Terme yakın servikal dermatan sülfattaki azalma ile birlikte hyalüronik asit miktarında önemli bir artış olur [11].

Birçok faktör doğumun nihai başarısına veya başarısızlığına katkıda bulunur. Sorunlar fetal başın anormalliklerinden veya annenin kemik pelvisinin kapasitesinden ve biçiminden kaynaklanabilir. Yani doğumun etkinliği uterus, fetopelvik ve servikal faktörler tarafından belirlenir. İlk ikisi iyi bilinirken, doğum sırasında serviksin modüle edici fonksiyonunun kabulü nispeten daha sonradır.

Özellikle, prostaglandinlerin sentezi ve metabolizmasının netleştirilmesi serviksin biyolojik kontrolü konusundaki anlayışımıza önemli ölçüde katkılarda bulunmuştur.

Gebeliğin başarılı sonucunun faktörlerinden biri de önemli fizyolojik olayların - servikal olgunlaşma, servikal dilatasyon ve miyometrial kontraktilitenin - birbiriyle uyumlu ve uygun zamanlama içinde gerçekleşmesidir. Gebelikte doğum öncesi ve doğum sırasında, miyometrial ve servikal fonksiyon arasında koordineli bir senkronizasyon şarttır. Doğum sürecindeki olaylar normal zamanlama ve senkronizasyondan saptığında istenmeyen sonuçlar ortaya çıkar. Servikal yetersizliğin spontan 2. trimester abortus ya da preterm doğuma katkısı çoktan ortaya konmuştur. Spektrumun diğer ucundaysa; uzamış gebeliğin ve uzamış ve/veya koordine olmayan doğumun eşlik ettiği servikal olgunlaşma başarısızlığı olan hasta vardır. Uterus ve serviks arasında uygun senkronizasyon eksikliğinin en bariz tezahürü serviks henüz olgunlaşmamışken doğumu başlatmak için uterus kontraktilesi stimüle edildiği zaman görülür. Özellikle primigravid hastalarda amniyotomi ve intravenöz oksitosin infüzyonu ile doğum indüksiyonu durumu maternal ve fetal morbiditeyi artırır. Serviks olgunlaşmamışken yapılan indüksiyon uzun, verimsiz doğuma ve kabul edilemeyecek derecede yüksek oranda maternal distress, ateş, fetal asidoz ve sezaryena yol açar [14].

Çok farklı fonksiyonlara sahip olan uterusun iki ana bileşeni olan myometrial ve serviks, östrojen, progesteron, prostaglandinler, oksitosin, relaksine ve hamileliğin diğer faktörlerine spesifik yollarla kendilerine uygun yanıtlar vermektedir. Serviks ve myometrial arasındaki yakın ilişkinin normal uterus fonksiyonunun temeli olduğu giderek daha belirgin hale gelmiştir [15].

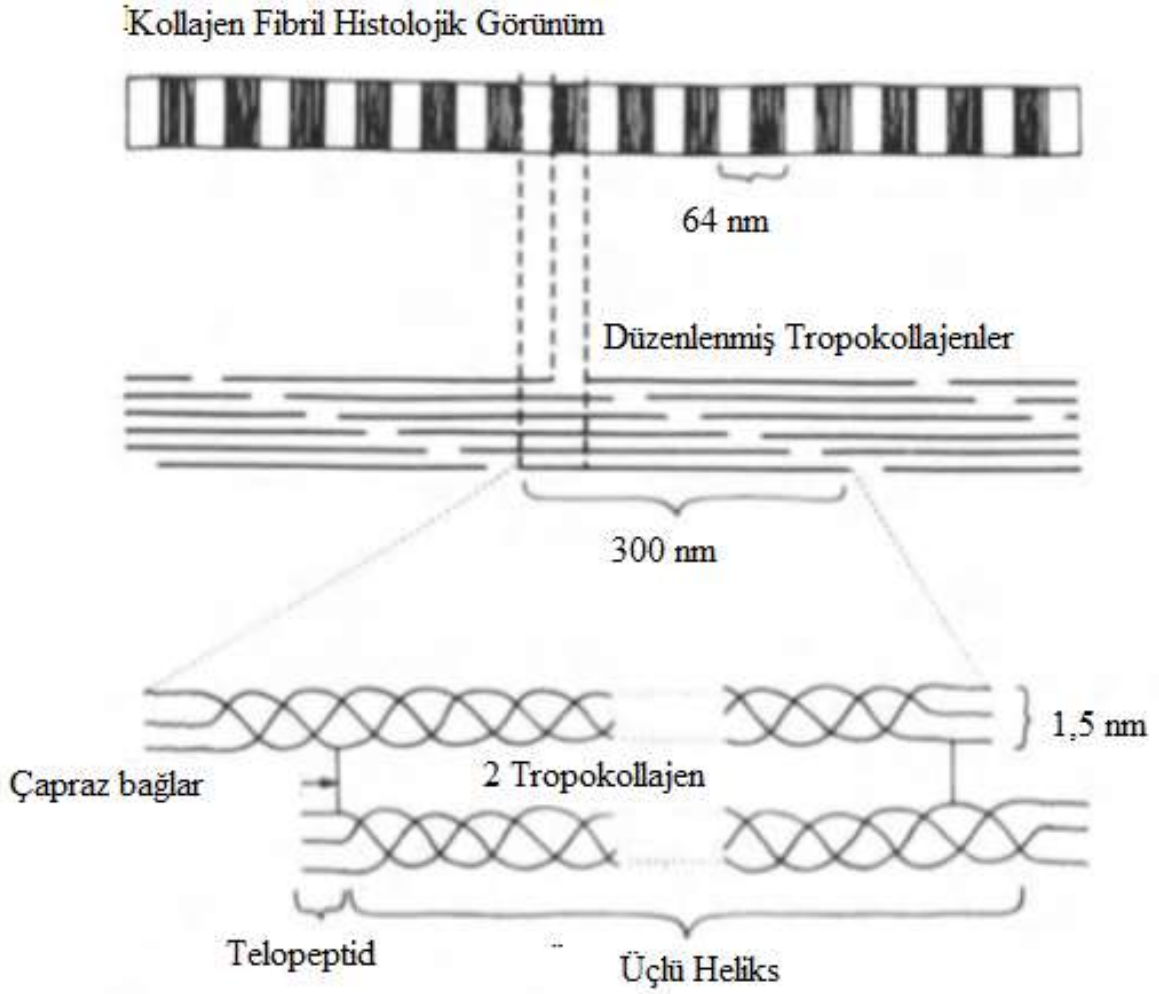
2.1.1. Stroma

Epitelin altında bulunan servikal cismin en önemli kısmını oluşturan stromadır. Gebe olmayan uterusu ve gebeliğin ilk trimesterinde stroma yüzeysel gevşek stroma ve derin yoğun stromal bölgeye ayrılabilir. Yoğun stromal bölge bir merkezde sıralanan ve hücre dışı temel matrise gömülü kollajen lifleri çerçevesinden oluşan

serviksin baskın (% 75-85) ve en önemli bileşeni olan düzensiz bağ dokusundan oluşur. Yoğun stroma mast hücreleri hariç hücreden nispeten zayıftır, ancak eozinofiller, nötrofiller, plazma hücreleri, lenfositler ve makrofajlar da bulunabilir [16].

Bağ dokunun kuru ağırlığının % 70'inden fazlasını proteoglikanlar, kollajen ve elastin oluşturur. Baskın yapısal elemanlar, büyük proteoglikan molekülleri ile ayrılmış veya çevrelenmiş farklı yönlerde uzanan kollajen liflerdir. Bu sıkı bağ dokusu serviksin inert maddesi olarak görülmesine rağmen dinamik özelliklere sahip olduğu daha sonraları bulunmuştur. Bağ dokusunun bu önemli biyokimyasal ve biyofiziksel özelliklerinde meydana gelen önemli değişiklikler termdeki gebe kadınlarda ve spontan veya farmakolojik olarak indüklenen servikal olgunlaşma sırasında ortaya çıkar [17].

Servikte kollajen fibril ana bileşendir. Kollajen lifleri elastikiyeti ve yırtılma direncini belirlerken zemin maddesi ise doku plastisitesini veya esnekliğini destekler. Kollajen lifleri, her yönde ilerleyen ve güçlü bir şekilde iç içe geçen paralel demetler halinde dizilidir. Bu ağ yapısı bağ dokusu hacminin yaklaşık % 20'sini oluşturan ve esas olarak fibroblastlardan oluşan hücreler tarafından infiltre edilir [18].



Şekil 1. Kollajenin Histolojik Görünümü

Kollajenin temel molekülü olan tropokollajen bir ipin iplikleri gibi birbirine sarılmış üç paralel bireysel polipeptid zincirinden oluşur ve yaklaşık 300.000 daltonluk bir moleküler ağırlığa sahiptir. Temel molekül olan tropokollajen, 300 nm uzunluğunda ve 1,5 nm çapında sert bir çubuk benzeri şekle sahiptir [19].

Kollajen fibrilleri çapı 1-6 nm büyüklüğünde fiberleri oluşturan her yöne uzanan paralel demetler halinde düzenlenir. Doğal kollajen fibrili paralel olarak uzanan tropokollajen moleküllerinden oluşur. Fibril çapraz bağlantılar ile bir arada tutulur. Çapraz bağlanma olmaksızın yeni sentezlenmiş kollajen asetik asit ile servikal doku örneklerinden çıkarılabilir. Çapraz bağların sayısı yanı sıra asit stabilitesi de yaşlı kollajende daha yüksektir, fakat bir dokudan diğerine de farklılık göstermektedir. Doğal kollajen fibrilinde paralel tropokollajen molekülleri çakışmayacak şekilde düzenlenmiştir [16].

Gebelik ilerledikçe servikal bağ dokunun mikroskobik özellikleri değişir. Terimde olgunlaşmış ve yumuşamış servikte dilate damarlar ve salgı yapan fibroblastlar ile birlikte artmış bir vaskülarite dikkati çeker. İnflamatuar hücreler ve makrofajlar damar duvarlarından dokulara göç eder. Üstelik gebe serviksinde gebe olmayan servikse kıyasla yaklaşık 20 kat hemoglobun artışı görülmüştür. Mikroskobik görünüm inflammatuar reaksiyonlarda ve yara iyileşmesinde görülene benzetilebilir. Artan hücreyel aktivitenin bir sonucu olarak, proteoglikanlar tarafından sıkıca sarılmış olan daha önce bozulmamış kollajen demetleri parçalanır [20].

Serviksin sert bir yapıdan esnek bir yapıya dönüşmesini sağlayan servikal olgunlaşma, normal doğumun başlamasında anahtar faktördür. Serviksin fiziksel durumunun radikal değişimi başarılı doğumun önemli bir ön koşuludur ve bu değişiklik servikal olgunlaşma denilen süreçtir. Serviksin kapalı kalma kapasitesi servikal stromanın kütlesini oluşturan kollajen liflerinden kaynaklanan bir özelliktir [20].

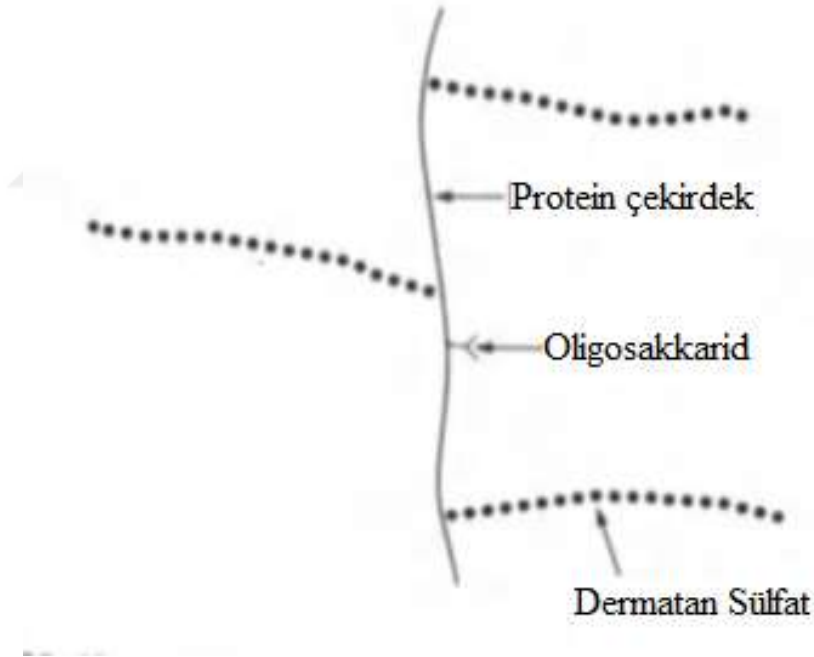
Doğumda miyometriyum gebeliğin başlangıcındaki sessizliğini tersine çevirir. Eğer doğumun başlangıcında serviks sert ve kapalı ise o zaman başarılı bir doğum imkansız olur. Servikal olgunlaşma işlemi kollajen liflerinin yeniden düzenlenerek servikal dokunun gerilmeye karşı mukavemetinin önemli ölçüde azaldığı ve kompliyansının arttığı temel değişikliklerden oluşur. Fetusun geçişine izin veren servikal incelme ve dilatasyon için bu değişiklik zorunludur.

Olgunlaşma süreci hamileliğin 34-36. haftasında başlar (düzensiz Braxton-Hicks uterus kasılmalarının daha belirgin hale geldiği zaman). Serviks yumuşak, şiş ve esnek hale gelirken, servikal kanal ve servikal doku uzayabilir. Kadın doğum uzmanı, eşlik eden doğum öncesi dilatasyonu ve silinmeyi "serviksin olgunlaşması" olarak algılar. İnsan serviksindeki üç ana yapısal bileşen arasında kollajen ve bağ dokusu matriksindeki değişiklikler olgunlaşmanın başlıca faktörleridir. Düz kas içeriği ikinci sıradadır ve sırasıyla üst, orta ve alt segmentlerde sadece % 25, % 16 ve % 6'dır [21]. Daha önce düzenli bir dizilim gösteren kollajen fibrillerinin olgunlaşma esnasında organize olmayan bir halde dağıldığını gösteren Danforth ve ark. servikal yumuşamanın anahtar elementinin konnektif dokudaki değişiklikler olduğunu söylediler [22]. Ana kollajen tipleri hem gebe olmayan hem de gebe kadınların

serviksinde 1 ve 3'tür [23]. Servikal kompliyansa ve olgunlaşma sırasında eş zamanlı değişiklikler vardır ve servikal dokunun esnekliği artar [24].

Kollajen fibrilleri yoğun şekilde birbirine bağlanarak gebelik öncesi ve erken gebelik dönemindeki karakteristik rijiditeyi servikse verir. İnsan serviksindeki diğer önemli moleküller zemin maddesini oluşturan ve çeşitli glikozaminoglikanları (asit mukopolisakkaritler, GAG'lar) içeren büyük moleküler ağırlıklı proteoglikan kompleksleridir.

Servikal zemin maddesi esas olarak proteoglikanlardan oluşur. Bu büyük moleküller, yüz kadar makromoleküler polisakkarit veya glikozaminoglikanların bağlandığı bir çekirdek proteinden oluşur. GAG ve protein çekirdeklerden oluşan bu dev moleküller bağ dokularına özgüdür [25].



Şekil 2. Proteoglikan zemin maddesi

Glikozaminoglikanlar, bir heksozamin (glukozamin veya galaktozamin) ve bir üronik asit (glukuronik veya iduronik) içeren yüksek oranda tekrarlayan negatif disakkarit zincirleridir. Glikozaminoglikanlarda çok sayıda sülfat grubu bulunur ve bunlar moleküllere yüksek ölçüde hidrofilik özellikler ile belirgin bir fonksiyon ve görünüm verir [25, 26].

Proteoglikanlar insan vücudundaki en büyük moleküllerdir. 3×10^6 dalton kadar büyük olabilirler. Gebe ve gebe olmayan serviksteki baskın proteoglikan, zemin maddesinin % 75'inden fazlasını oluşturan ve dekorin adı verilen yaklaşık 100.000 dalton moleküler ağırlığa sahip dermatan sülfattır. Dermatan sülfat ve kollajen molekülleri arasında bir etkileşimin var olduğu bilinmektedir. Böyle bir etkileşimin fizyolojik önemi kollajeni stabilize etmektir. Ayrıca kollajenin yöneliminin ve fiziksel özelliklerinin glikozaminoglikanlar tarafından modifiye edilebileceği gösterilmiştir [25].

Servikte baskın olarak bulunan GAG dermatan sülfattan sonra kondroitin sülfat da yaygındır [27, 28]. Dokunun zemin maddesini oluşturmanın yanı sıra proteoglikanlar kollajenlere bağlanan protein çekirdekleri ile kollajen fibrillere sarılırlar [26]. Proteoglikanların GAG yan zincirleri daha sonra başka kollajen molekülleri ve birbirleriyle etkileşebilir. Bu ilişki kollajen fibrillerini yönlendirme, üç boyutlu topometrik yapıyı korumada ve böylece mekanik güç sağlamada önemlidir [26, 29].

GAG'ların kollajene bağlanma afinitesi, artan zincir uzunluğu ve yük yoğunluğu ile artar. Hyalüronik asit servikte herhangi bir proteoglikan yapısına dahil olmayarak protein çekirdeğe bağlı olmadan bulunan serbest bir GAG'dır. Hyalüronik asit kıkırdakta tipik proteoglikan kompleksleri oluşturmasına rağmen servikte serbest olarak bulunması nedeniyle GAG moleküllerini en zayıf güçle bağlar ve kollajen fibrillerini destabilize edecek şekilde hareket eder. Hyalüronik asidin aksine dermatan sülfat gibi iduronik içeren GAG'lar güçlü bir şekilde kollajene bağlanır ve doku stabilitesini destekler [30]. Proteoglikan/GAG bileşimindeki değişiklikler bu nedenle kollajen bağlanmasını değiştirebilir ve kollajen yıkımını kolaylaştırabilir [26].

Dermatan sülfatın yanında heparin, heparan ve kondroitin sülfat gibi çeşitli GAG'lar vardır. Bunlar, bileşimlerinde, heksozamin ve üronik asit rezidülerinin kombinasyonuna göre ve zincir uzunluğuna göre farklı fonksiyon ve görevlere sahiptirler. Heparan sülfat bileşeni esas olarak vasküler bağ dokusundan kaynaklanıyor gibi görünmektedir [31]. Kollajen fibrilleri ve negatif yüklü proteoglikanlar arasındaki yakın etkileşim, bağ dokusu hücrelerinin fibronektin yoluyla bağlandığı stabil kollajen kompleksleri oluşturur. Hidrofilik proteoglikanların

neden olduğu iç şişme basıncı ile kollajenöz ultrastrüktürün sağladığı kollajen gerginliği arasındaki denge, serviksin makroskopik görünümünü belirler. Biyokimyasal bileşimde ince değişiklikler bu nedenle derin etkiler yaratabilir [26-29].

Prostaglandinler kollajen ve proteoglikan arasındaki etkileşimin artmasına neden olabilir. Su önemli bir servikal bileşendir ve terme yakın gebelikte su miktarı artar [25, 26]. Gebe olmayan serviks yaklaşık % 80 sudan oluşur [32]. Bu, geç gebelikte yaklaşık % 86'ya yükselir [27].

GAG'lar hidrofilik olduklarından, bu moleküller doku hidrasyonunun kontrol edilmesinde, kollajen fibrillerinin stabilize edilmesinde ve olgunlaşmanın hızlanması durumlarında artmış olmaları muhtemeldir. Kollajen fibriller ve GAG'lar servikal bağ dokusunun ana hücresel bileşenini oluşturan fibroblastlar tarafından üretilir.

Servikte fibröz dokunun % 2'si periferden external os'a ve yukarı internal os'a doğru bir bant şeklinde organize olan elastik liflerden oluşur ve gebelik sırasında servikal elastinde bir azalma olur. Elastinin fizyolojik ve farmakolojik servikal olgunlaşmada konsantrasyon dağılımı henüz belirlenmemiştir. Elastin uzunluğunun birkaç katına gerdirilebilen ve gerilim serbest bırakıldıktan sonra orijinal boyutlarına ve şekline hızla dönebilen karakteristik elastik liflere sahiptir. Doğumdan sonra serviksin hamile olmayan bir şekle dönmesinde de önemli olabilir [33]. Kollajenazın kollajen üzerindeki etkisine paralel olarak, elastinin katabolizması için lökosit-elastaz önemlidir [17, 27]. Servikal yetmezliği olan kadınlarda elastinin azalması ile bir çeşit prematür servikal olgunluk ve açılma gözlenmiştir; fakat bu normal servikal olgunluğa özdeş değildir [33]. Elastik lifler, servikal maddenin % 10-15'ini oluşturan düz kas hücrelerinin altına yerleşir.

Serviksin düz kas hücrelerinin çoğu, serviksin supravaginal kısmının periferi boyunca myometriyumun bir uzantısını oluşturan bir tabaka halinde düzenlenir ve bazı ek kas lifleri serviksin geri kalanı boyunca dağılır. Düz kas hücrelerinin tek tabakası, vajinal seviyede ikiye ayrılır; bir kısım vajinal yansımayı takip eder ve diğeri de portio vaginalisin çevresi boyunca kısa bir mesafe boyunca devam eder. Düz kas içeriği, serviksin alt segmentlerinde % 25'ten % 6'ya düşmektedir [21, 34, 35].

2.2. OLGUNLAŞMA FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Bağ Dokusu Yeniden Yapılanması

Servikal olgunlaşma ile ilişkili değişiklikler arasında, dokuda azalmış bir kollajen konsantrasyonu, su içeriğinde artış ve proteoglikan/GAG içeriğinde değişiklik bulunur. Fibroblast aktivasyonu oluşur ve lokal prostaglandin üretimi artar. Termde bu olgunlaşma işlemine paralel olarak bir enflamatuvar infiltrasyon da meydana gelir ve stroma ödemli ve oldukça vaskülarize bir hal alır. Bununla birlikte bu değişiklikleri tetikleyen mekanizma hala tartışmalıdır. Termde serviksin toplam kollajen içeriğinde bir artış olmasına rağmen, kollajen konsantrasyonu azalır ve termdeki servikal bağ dokusu, erken dönem gebelik veya gebe olmayan servikse göre temel maddesinde dağılmış ve disosiyasyon olmuş kollajen fibrilleri içerir [22, 36, 37]. Kollajen fibrilleri boyut olarak küçülür ve biyokimyasal olarak ölçülen servikal kollajen konsantrasyonu da azalır [3, 17, 22]. Kollajen kompozisyonundaki bu değişimleri açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür; esasen bunlar enzimatik kollajen yıkımı ve/veya temel maddenin proteoglikan/GAG bileşimindeki değişimlerdir [38].

Kollajen makrofajlar, polimorflar, fibroblastlar ve eozinofiller tarafından üretilen kollajenaz tarafından parçalanmaya uygundur. Kollajenaz plazmin ve stromelysin tarafından aktive edilen prokollajenaz şeklinde latent bir formda salgılanır ve elastaz helikal olmayan alanlara etkinken kollajenaz peptid bağlarını hidrolize ederek kollajenin üçlü helikal yapısını bozar [39]. Kollajenaz kollajen tip 1, 2 ve 3'ü yıkar. İnsan serviksinde bulunan baskın kollajen tipleri tip 1 (% 66) ve tip 3 (% 33) şeklindedir [23]. Elastaz sadece elastin ve kollajeni değil, aynı zamanda proteoglikanları da yıkar, kollajen üzerinde kollajenaz ile sinerjik etki yapabilir. Servikal kollajen içeriği gebelik boyunca azaldıkça lökosit elastaz ve kollajenaz aktivitesi artar [17]. Ek olarak kısmen degrade olmuş kollajeni yansıtan çözünebilir kollajen miktarı, artmış enzim aktivitelerine paralel olarak dokuda artmaktadır [17, 40].

Hayvan modellerinde doğumda servikste kollajen yıkım fragmanlarının bulunduğu dair kanıtlar vardır. Birçok çapraz bağları olan olgun kollajen gebelik

sırasında parçalanabilir ve yeni kollajen ile yer değiştirir. Bu kollajen daha az çapraz bağlara sahiptir ve doğum sırasında daha hızlı yıkılmaya uygundur. Yani hamilelik ve doğum sırasında kollajende yeniden düzenleme oluyor gibi görünmektedir [41]. Kollajen konsantrasyonunun doğumun ilerlemesindeki önemi; spontan doğum yapan kadınlarda düşük servikal skorları olanlarda yüksek servikal skorları olanlara göre (yani daha az servikal olgunluk) daha yüksek servikal kollajen konsantrasyonları olduğu gösterilerek ortaya konmuştur [42]. Doğum eylemi doğrulandıktan sonra dolaşımdaki kollajenazda ve servikal dokuda kollajenaz aktivitesinde büyük bir artış olur [43]. Doğumda 6-8 cm dilatasyonda alınan biyopsilerle gebe ancak eylemde olmayan veya gebe olmayanlardan alınan biyopsiler karşılaştırıldığında artmış kollajenaz aktivitesi rapor edilmiştir. Rajabi ve arkadaşları ise termde eylemde olmayan gebelerden aldıkları biyopsilerde kollajenaz aktivitesini 13-14 kat yüksek bulmuşlardır [44, 45].

Servikal olgunlaşmadaki değişiklikler proteoglikan, GAG ve su içeriğinde değişiklikler de olduğu için sadece kollajen yıkımına bağlı olarak görünmemektedir. Serviksin toplam GAG içeriği termle birlikte büyük ölçüde artar; Bununla birlikte, GAG konsantrasyonu nispeten sabit kalabilir [29]. Gebe olmayan servikse kıyasla hyalüronik asitte nispi bir artış ve kondroitin ve dermatan sülfatta göreceli bir azalma olabilir [28, 29]. Artan kondroitin sülfat konsantrasyonu ile dokuların daha katı hale geldiği öne sürülmüştür. Bu nedenle kondroitin sülfat konsantrasyonunda bir azalma artmış kompliyansla sonuçlanabilirken; suyu bağlamak için mevcut olan hyalüronik asitte bir artış doku hidrasyonunda bir artış ve artmış doku deforme edilebilirliği ile ilişkili olabilir. Hyalüronik asit konsantrasyonundaki böyle bir değişiklik en azından kısmen gebelik sırasında görülen serviksin artan su içeriğini açıklayabilir [27, 40]. Kollajen fibrilleri arasında hyalüronik asit ve suyun birikmesi onları dağıtır ve esnekliği artırır. GAG'ların kollajen fibrillerini yönlendirmede ve parçalanmadan korumalarındaki rolü göz önüne alındığında, kondroitin sülfat konsantrasyonundaki bir azalma kollajen fibrillerinin mekanik mukavemetinin azalması ve proteolitik enzimler tarafından parçalanmaya daha yatkın hale gelmiş olması muhtemeldir. GAG'lardaki toplam artış gebelik ilerledikçe giderek daha aktif hale gelen fibroblastlar tarafından artan üretimi yansıtmaktadır [46]. Artan hyalüronik asit içeriği ile ilişkili olarak hidrasyondaki artış serbest proteoglikanlar sağlamak için proteoglikan

komplekslerinin parçalanmasını yansıtabilir. Bunun için gerekli olan proteazlar aktive fibroblastlardan veya servikal bağ dokusuna infiltre olan lökositlerden kaynaklanır. Bu proteazları sağlamanın yanı sıra lökositler vasküler dilatasyonu ve geçirgenliği artırır ve böylece doku hidrasyonunu arttırabilir.

DeneySEL ve klinik çalışmalar, servikal olgunlaşmada GAG'ların önemini desteklemektedir [47]. Kadınlarda gebeliğin çoğu döneminde dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronik asitin servikal konsantrasyonları değişmemiştir. Hatta bazı çalışmalar hyalüronik asit konsantrasyonunda herhangi bir değişikliğin olmadığını raporlamışlardır [27, 36]. Bununla birlikte term yakın olarak hyalüronik asit konsantrasyonunun gebe olmayan durumdaki % 6'dan % 33'e çıktığı gösterilmiştir. Hyalüronik asit ve bununla ilişkili yüksek su içeriğindeki artış, yapısal elemanları daha da ayırır ve servikal yapıyı zayıflatır; Bu değişiklik, serviksin yumuşak, şişmiş görüntüsüne katkıda bulunur [48].

2.2.2. Servikal Olgunlaşmanın Fizyolojik Kontrolü

Servikal olgunlaşma, uterus aktivitesinin artmasıyla sonuçlanan pasif bir süreçten ziyade aktif bir süreç gibi görünmektedir. Sadece uterus aktivitesine bağlı olma olasılığı serviksin bağ dokusu ve hücreSEL bileşenleri içinde meydana gelen değişimler göz önüne alındığında olanaksız görünmektedir. Ayrıca, hayvan çalışmalarında uterus serviksten fiziksel olarak izole edildiğinde de saptanabilir ve uterin aktivite yokluğunda da servikal olgunlaşma ortaya çıkmıştır [49, 50].

Servikal olgunlaşmanın bileşenleri yapı ve işlev ile ilişkilidir. Gebelik sırasında dermatan ve kondroitin sülfatlar kollajen liflerine sıkıca bağlanır ve bunları servikal yapıya sabitler [30]. Yoğun kollajen çerçevesi ve ilişkili glikozaminoglikanlar, serviksin sağlam ve kapalı kalmasını sağlar. Hamileliğin sonunda, servikal matriks iki olayın sonucu olarak bozulur: (1) Kollajenaz ve diğer ilişkili enzimler aktive olurken kollajen yıkımı artar ve (2) Kollajen ile birlikte orantılı olarak servikal dermatan sülfat azalır ve artan hyaluronik asit ve su içeriği nedeniyle serviks şişmiş ve yumuşaktır [51]. Dermatan sülfat azalması ve hyalüronik asit artışı olgunlaşmış serviksin

yumuşaklığını ve kompliyansını gösterir, buna karşılık kollajen ve dermatan/kondroitin sülfatların kaybı esnekliği ve gerilebilirliği kolaylaştırır. Eşzamanlı olarak, miyometriyumda doğumun başlaması ile ilişkili, örneğin östrojen ve oksitosin reseptörlerinin sentezi, gap junctionların oluşumu, artan hücresel kalsiyum seviyeleri ve artmış kasılma aktivitesi gibi, zaman içinde organize uterus kontraktilesine yol açan hücresel olaylar vardır [51].

Kadınlarda, termdeki servikal kas konsantrasyonunun göreceli bir artışı vardır ve kasılma aktivitesi PGE2 ve α -adrenerjik ajanlar tarafından modüle edilir. Bu bulgular servikal düz kasların da servikal kompetans, dilatasyon ve efesmanda rol oynadığını göstermektedir [23, 52].

Prostaglandinler kuşkusuz servikal olgunlaşmanın kontrolünde rol oynarlar. serviks tarafından üretilen ana prostaglandinler PGE2, PGI2 ve daha az ölçüde PGF2 α 'dır ve bunların üretimi termde artar [53]. PGE2 ve PGF2 α 'nın amniyotik sıvı konsantrasyonları termde eylemde olmayan kadınlarda, servikal skor ile doğrudan ilişkilidir [54]. PGE2 ve PGF2 α reseptörleri servikte de gösterilmiştir [55]. Bu veriler prostaglandinlerin olgunlaşmada fizyolojik bir rol oynadığını ve artışlarının kendi başına doğumla ilişkili olduğunu göstermektedir. Prostaglandinlerin serviksin olgunlaşması için etkili farmakolojik ajanlar olduğuna ve doğal ve sentetik prostaglandinlerin gebeliğin herhangi bir aşamasında serviksi olgunlaştırabileceğine kuşku yoktur [54].

Prostaglandinlerin servikal olgunlaşmadaki fizyolojik özellikleri hakkındaki bilgimizin çoğu farmakolojik gözlemlerden çıkarılmıştır. Prostaglandinlerin olgunlaşmayı sağlayabilecekleri iki olası yol vardır: Birincisi, kollajen yıkımını indükleyebilirler ve ikinci olarak, GAG/proteoglikan bileşimini değiştirerek kollajen bağlanmasını ve doku hidrasyonunu değiştirebilirler [56].

PGE2 tedavisi kollajen konsantrasyonunu azaltır ve fizyolojik olgunlaşma sırasında görülenlere benzer değişiklikleri teşvik eder [42], fakat PGE2'nin kollajenolize neden olup olmayacağı konusunda anlaşmazlık vardır. Bazı çalışmalar PGE2 uygulamasının ardından kollajenaz veya kollajenaz benzeri hidrolitik aktivitede bir artış olduğunu bildirmiştir [57, 58] ve prostaglandinler hayvan

modellerinde prokollajenaz üretiminin kontrolünde rol oynuyor gibi görünmektedir [59, 60].

Fakat bazı çalışmalarda kollajenazda herhangi bir değişiklik veya azalma olmadığını bildirmiştir [61, 62]. Bu durum bir ölçüde kollajenaz aktivitesini değerlendirmede metodolojik problemlerden kaynaklanıyor olabilir. Ancak Rath ve ark. sadece kollajenaz aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadığını değil aynı zamanda plaseboyla tedavi edilen servikslere kıyasla prostaglandin analogu sulproston ile tedavi edilen hamile serviksten alınan doku ekstratlarının elektroforezinde kollajen parçalanma ürünlerinin bulunmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada sulproston ile tedavi edilen grupta belirgin servikal olgunlaşma meydana geldi. Bu bulgu prostaglandin tedavisinin en azından insanda in vivo olarak kollajenaz aktivitesi üzerinde doğrudan uyarıcı bir etkiye sahip olmayabileceğini göstermektedir [63]. Ayrıca PGE2 ve PGF2 α 'nın in vitro olarak kollajen yıkımı üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir [64].

Prostaglandinler ve lökotrienler için substrat olan araşidonik asit, benzer deneylerde kollajen yıkımını arttırmıştır. Fosfolipaz inhibitörlerinin bu yanıtı engellediği, siklooksijenaz inhibitörlerinin ise prostaglandin üretimini bloke eden konsantrasyonlarda etkisiz olduğu bulunmuştur [65]. Buna rağmen, doku kompliyansı açısından servikal olgunlaşma PGE2 ile tedaviyi takiben in vitro olarak hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır [66]. Bu uyumsuzluk, PGE2 ve araşidonik asit ile tedavi edilen servikal dokularda, prostaglandin olmayan tanımlanamayan araşidonik asit ürünlerinde bir artış ile açıklanabilir [67, 68]. Bu nedenle, araşidonik asit ile indüklenen olgunlaşma belki de PGE2 ile uyarılabilen lökotrien üretiminden dolayı prostaglandin aracılı olmayan bir etki olabilir. Bu olasılık kuramsal olarak kalmakla birlikte servikal olgunlaşmanın bir inflamatuvar tip proses olduğunu düşündürür [69]. Bu hipotez, Ito ve arkadaşlarının çalışmasıyla desteklenmiştir. Sitokinlerin makrofajlar ve monositlerden kollajenaz sentezini belirgin bir şekilde uyardığını, gebe sıçan servikal dokularının interlökin benzeri faktörler ürettiklerini ve insan servikal fibroblastlarında interlökin 1a'nın elastaz benzeri enzimi aktive ettiğini gösterdiler. Prostaglandinler içindeki granüllerinde depolanan lökosit kollajenazının salınmasını da teşvik edecek şekilde nötrofil göçünü teşvik ederek hareket

etmektedirler. Böyle bir işlem dokuya alınan nötrofillere bağlı olduğundan, in vitro belirgin olmayacaktır [70].

Prostaglandinler ayrıca GAG bileşimi ve servikal dokudaki proteoglikan kompleksleri üzerinde de etkili olabilir [62, 71]. Hayvan çalışmalarında PGE2'nin hidrasyon ve hyaluronik asit konsantrasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir [72]. Kollajen ve GAG üretimi ters orantılıdır; yani kollajen sentezi azaldığında GAG üretiminde artış olur [73, 74]. Prostaglandinler fibroblastlar tarafından GAG üretimini artırır, özellikle fibroblastlar içindeki hyalüronik asit sentetaz enziminin indüklenmesine bağlı olarak hyalüronik asitte önemli bir artışa neden olur [75].

Bir başka teori, PGE2'nin, serbest hyalüronik asit içeriğinde artışa neden olabilen proteoglikan komplekslerinin proteolitik bozulmasını indüklemesidir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, prostaglandinlere yanıt olarak hyaluronik asit üretimindeki artışı desteklememektedir [62]. Doğumda görülen dermatan sülfat artışı PGE2'yi, paralel olarak PGE2 emilimini ve PGE metaboliti düzeylerinin artmasını indükler. Alttaki mekanizmanın belirsiz olmasına rağmen bu durum PGE2'nin proteoglikan yıkımını ve/veya GAG üretimini indüklediğini göstermektedir. Böylece, PGE2 aracılı servikal olgunlaşma, kollajen fibrillerini dağıtacak ve destabilize edecek ve doku uyumunu artıracak olan GAG/proteoglikan içeriğindeki değişiklikler ile kolayca açıklanabilir [56].

Diğer ajanlar da servikal yapısal değişiklikleri kontrol etmek için hareket ederler. Östradiol, progesterona daha önce maruz kalan dokularda prostaglandin üretimini stimüle edebilir ve klinik durumda servikal olgunlaşmayı sağlamak için kullanılır [76]. Östradiolün etkisinin altında yatan mekanizma, en azından kısmen prostaglandin sentezinin indüksiyonuna bağlı görünmektedir. Östradiol kaynaklı olgunlaşmanın GAG sentezinde bir değişikliklikle birlikte artan servikal prostaglandin üretimi ile ilişkili olduğu koyunlarda da bildirilmiştir. Östradiol ayrıca olgunlaşmayı indükleyebilen ve in vitro olarak ortaya çıkamayacak olan proteaz üreten lökositlerin akışından da sorumlu olabilir [77].

Relaksinin kadınlarda servikal olgunlaşma üzerindeki etkisinin kollajenaz aktivitesini arttırmak olduğu bildirilmiştir [78]. İnsan fibroblastlarında relaksin

reseptörleri bulunur ve relaksin fibroblastlar üzerinde mitojenik etkiye sahiptir. Relaxin bu nedenle olgunlaşma sürecine dahil olabilir, ancak bu olası mekanizma henüz net değildir. Bununla birlikte, relaksin, klinik durumda olgunlaşma için etkili bir farmakolojik ajan gibi durmaktadır; prostaglandinlerden farklı olarak, serviks üzerinde seçici olabilir ve uterus kontraktilesi üzerinde stimülatör etkilerden yoksundur. Böyle bir seçici etkiyle yeterli servikal olgunlaşmadan önce uterus aktivitesinin uyarılmasından kaçınılarak, indüksiyonda kullanılması değerli olabilir [79].

2.2.3. Servikal Olgunlaşma Biyokimyası

Kollajen fibril sabit bir yapı olmasına rağmen en iyi bilinenleri kollajenaz olan enzimler (proteinazlar) tarafından parçalanabilir. Kollajenaz aktivitesi kollajen yıkımının düzenlenmesi için esas olarak kabul edilir. Kollajenaz veya prokollajenazın sentez ve sekresyon oranı, inhibitör konsantrasyonları (antikollajenaz ve α 2-makroglobulin) yanı sıra kollajenaz aktivatörlerinin konsantrasyonu ve aktivitesi serviksin olgunlaşmasında önemli faktörler olarak gözükmemektedir. Prostaglandin ve PG inhibitörleri tüm bu düzenleyici süreçlerde yer almaktadır. En önemlisi serviksteki birkaç tip hücre, fibroblastlar ve polimorfonükleer lökositlerdir ve kollajenaz üretebilirler. Servikal kollajendeki dinamik değişikliklerin hidrokspirolin miktarının ve kollajenaz aktivitesinin belirlenmesi ile takip edilmesi mümkündür [16].

Servikal olgunlaşma sırasında kollajenaz sentezi, önceden oluşturulmuş zimojenlerin (inaktif preformlar) ve diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile eşzamanlı olarak meydana gelir [80, 81]. Kollajenaz ve diğer bölgeye özgü proteazlar, kolajenin temel yapısını parçaladıktan sonra, ortaya çıkan kollajen fragmanları, katepsinler gibi çeşitli spesifik olmayan enzimler tarafından daha fazla parçalanabilir. Servikal dokuda, kollajenaz inhibitörleri biçiminde bir başka kontrol daha vardır ve servikal olgunlaşmanın koordinasyonunda önemli bir rol oynayabilir [82].

Hayvan modellerinde servikste prokollajenaz üretimi, steroid hormonların ve prostaglandinlerin kontrolünde gözükmetedir ve artmış prokollajenaz üretimi ve gen ekspresyonu fizyolojik östrojen ve progesteron konsantrasyonlarına yanıt olarak ortaya çıkar [59]. Ayrıca östrojen ile uyarılan prokollajenaz artışının aktif kollajenaz aktivitesini yansıtan kollajen yıkımında bir artışla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [41]. Prokollajenaz üretimi üzerinde doğrudan etkiye ilaveten [60] prostaglandinler, östrojen kaynaklı prokollajenaz üretiminde arabulucu olarak hareket edebilirler, çünkü indometazin (prostaglandin üretiminin bir inhibitörü), östrojenin etkisini inhibe eder [59]. Prokollajenaz üretimini inhibe etmesi beklenen progesteron paradoksal olarak bu proteazın üretimini fizyolojik konsantrasyonlarında arttırmıştır. Bu durum hamilelik sırasında doku remodellingi veya doğumda aktivasyon beklentisinde proteazın latent formunun depolarının artması için önemli olabilir. Progesteronun farmakolojik konsantrasyonları östrojene yanıt olarak prokollajenaz üretimini ve gen ekspresyonunu inhibe eder [59]. Kollajenolitik aktivitedeki bu değişim aynı zamanda termde ve doğum sırasında görülen çözünebilir kollajendeki artışa da yansiyabilir. Bununla birlikte Granstrom ve ark. termde eylemde olmayan kadınlarda ve eylemdeki kadınlarda kollajenolitik aktivitede fark olmadığını göstermişlerdir; ancak her iki grup da gebe olmayan servikse kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla kollajenolitik aktiviteye sahipti [83]. Doğumsal ilişkide serviksteki kollajenaz aktivitesinde çelişkili bilgiler bulunmasına rağmen gebelik ilerledikçe servikal bağ dokuda kollajende yeniden düzenlenme olduğu görülecektir. Bunun fizyolojik temeli, doğum süreçlerinde olgunlaşmayı kolaylaştırmak gibi görünmektedir [56].

İster fizyolojik ister farmakolojik olsun, servikal olgunlaşma, hamileliğin sürdürülmesiyle ilişkili katı "sfinkter" in, fetüsün doğum kanalından taşınmasını kolaylaştıracak uterus kontraktilesine kolay ve uyumlu bir yapıya dönüştürülmesidir. Serviksin olgunluğu doğum indüksiyonunun kolaylığını ve başarısını yöneterek, bunu indüksiyonun ön koşulu haline getirdiğinden, servikal olgunlaşmanın fizyolojik mekanizmasını dikkate almalı ve farmakolojik olarak bu süreci kontrol eden veya etkileyen ajanları çalışmayı amaçlamalıyız. Farmakolojik olgunlaşma, fizyolojik süreci mümkün olduğunca yakından taklit etmelidir.

Tüm jinekologlar tarafından serviksin sertliğinin hamilelik sırasında azaldığı iyi bilinmektedir. Morfolojik olarak bu durum artmış vaskülariteye, lökositlerin (nötrofiller ve monositlerin) kandan göçüne ve dokunun toplam kollajen içeriğinde ve kollajen fibril demetlerinin büyüklüğünde belirgin bir azalmaya karşılık gelir [84]. Fibroblastlarla birlikte enflamatuar hücreler, kollajeni parçalayabilen proteinazları salgılar.

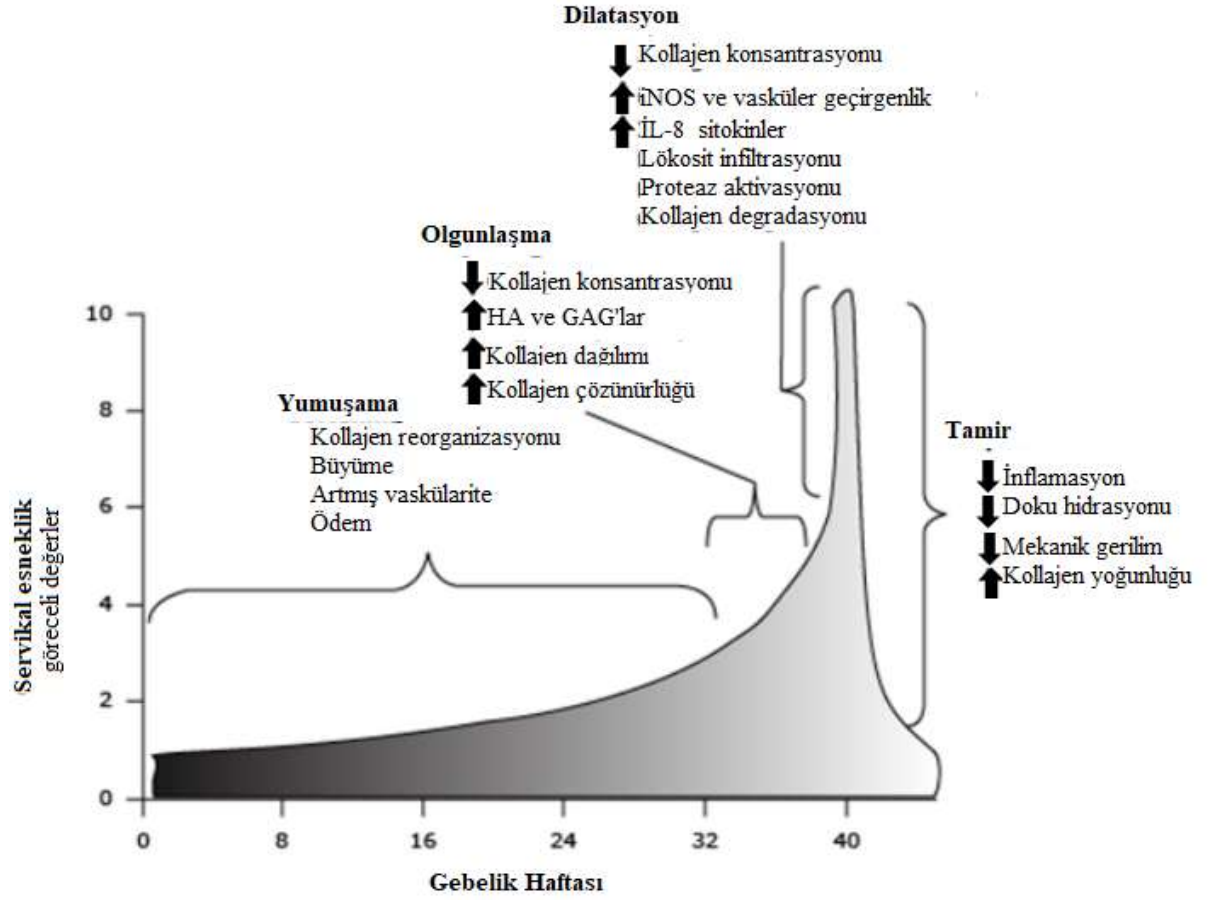
Servikal doku, bileşimini değiştiren çeşitli endojen ve eksojen faktörlerden etkilenebilir. Bu değişiklikler saatler veya günler içinde meydana gelebilir ve zaten hamileliğin erken aşamalarında ölçülebilir [85].

2.2.4. Servikal Olgunlaşmanın Hormonal Kontrolü

Östrojen kollajenaz oluşumunu ve zimojen aktivasyonunu artırır ve doğumdan önce çeşitli myometriyal olayları desteklerken progesteronun servikal olgunlaşma üzerindeki etkisi inhibitör yöndedir. Prostanoidlerin etkisi ise uterus kontraksiyonlarının yokluğunda koyun serviksinde matürasyonel değişiklikler üreten PGF2 α ve PGE2'nin intraservikal uygulamasıyla gösterilmiştir [86]. PGE2'nin intraservikal uygulanması servikste yumuşamaya ve önceki doğumdakine benzer ultrastrüktürel değişikliklere neden olur [87]. PGE2 alan ya da spontan doğumu olanlarda gebe olmayan serviks dokusundan alınan dokulara kıyasla servikal doku şeritlerinin gerilebilme oranı azalmıştır [24]. Servikal düz kasın kontraktilesi prostaglandinden etkilenir. Servikal şeritlerin PGE2 ile inkübasyonu, gerilme tepkisinde ve esnekliğinde artışa neden olur [52]. Lokal servikal prostaglandin uygulanan hastalarda oksitosin infüzyonu alan hastalara oranla iki kat daha fazla servikal dilatasyon mevcuttu [88].

Relaksin ve progesteron, in vitro olarak myometrial ve servikal düz kas kontraktilesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle relaksin erken gebeliği desteklemek için muhtemelen progesteron ile paralel olarak hareket ediyor gibi görünmektedir [89, 90]. Daha sonraki çalışmalarda, kadınlara saflaştırılmış relaksin lokal uygulamasının servikal dilatasyonu arttırdığı gösterilmiştir [91].

Dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEA-S) sistemik enjeksiyonu servikal dilatasyon, servikal efesman ve uterus kontraktilesini teşvik ederek doğum süresini kısaltır [92, 93]. DHEA plasenta tarafından estradiol'e dönüştürülür; Bu nedenle, bu tedavi servikal olgunlaşmayı ve miyometriyal kontraktileyi arttırdığı bilinen lokal östrojen seviyelerini yükseltir. Bununla birlikte tek başına ya da PGE2'ye ek olarak estradiol uygulaması [93] herhangi bir fayda sağlamamıştır [94].



Şekil 3. Gebelik ve lohusalıkta servikal fonksiyon. Süreç bir süreklilik olarak işlese de her evre kendine has biyokimyasal ve selüler olaylarla karakterizedir (iNOS; İndüklenmiş nitrik oksit sentaz, İL-8; İnterlökin 8, HA; Hyalüronik asit, GAG; Glikozaminoglikan)

2.2.5. Myometrial Kontraktilite ve Servikal Olgunlaşma Arasındaki İlişki

Normal şartlar altında, miyometriyal kontraktilite ve servikal olgunlaşma uyumlu endokrin regülasyona tabidir. Yani miyometriyal sessizliğe servikal sertlik, artmış miyometriyal aktiviteye servikal kompliyans eşlik eder. Doğumun başlangıcında, miyometriyumdaki değişiklikler, kas hücreleri arasında ve kalsiyum ve cAMP tarafından düzenlenen aktin, miyozin ve myozin hafif zincir kinaz arasında artan etkileşimi içerir. Gebelikte ve doğumda myometrial kontraktilite ile servikal maturasyon arasındaki ilişki uzun süreli gebelikler gözlenerek daha çok ortaya konmuştur. Çoğu durumda bu kadınlar elverişsiz, olgun olmayan servikse sahiptir [95].

Klinik bakış açısından mantıklı bir ilerlemede serviksin değerlendirilmesi miyometriyumun durumunu tahmin etmek için kullanılabilir. Lange ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada yaklaşık 1200 kadın servikal durum ve doğumun indüklenebilirliği arasında bir korelasyon için analiz edilmiştir. Bu çalışmada tüm servikal kriterler arasında dilatasyon ve efesman, doğumun başlangıcının en iyi belirleyicileri olmuştur [96].

Gebelikte progesteron baskınlığı kapalı bir serviks, az sayıda miyometriyal gap junction, kas hücrelerinde daha düşük kalsiyum seviyeleri ve sessiz bir miyometriyum ile ilişkilidir. Termde östrojen veya yükselen östrojen/progesteron oranının, uterus kontraktilitesinde ve servikal olgunlaşmada önemli olduğu gösterilmiştir. Myometrial, gap junction formasyonu ve servikal olgunlaşma ile uyuşan östrojen ve oksitosin reseptörlerinin konsantrasyonunda belirgin bir artış gösterir. Ratlarda ooferektomi veya PGF2 α 'nın uygulanmasıyla oluşan luteoliz, progesteron konsantrasyonlarında bir azalmaya, miyometriyal östrojen ve oksitosin reseptörlerinin artmasına, gap junctionların artmış formasyonuna ve prematüre doğuma neden olur [97].

Prostaglandinlerin miyometriyal kontraktilite ve servikal olgunlaşmayı arttırdığı görülmektedir. Prostaglandinler E2 ve F2 α , miyometriyal kontraktiliteyi uyarır, ancak PGE2, PGF2 α 'dan çok daha etkilidir. Ayrıca, uterusun prostaglandinlere bölgesel bir tepkisi vardır. Üst uterus segmenti PGE2'ye ve alt

segmentse PGF2 α 'ya tepki verir. Doğum sırasında PGE2'nin kontraktilitenin ana tetikleyicisi olduğu ve PGF2 α 'nın fazla etki göstermediği görülmektedir. Düşük düzeydeki prostaglandinler servikal olgunlaşmaya neden olmakla birlikte PGE2 ve PGF2 α 'nın daha büyük miktarlarda uygulanması, gebeliğin herhangi bir aşamasında gebe kadınlarda miyometriyal kasılmaları indükleyecektir. Bu konuyla ilişkili olarak son bulgu; eikozanoid sentezini etkileyen faktörler sadece fetal idrar kaynaklı ACTH formunda değil aynı zamanda growth faktör ve lipokortin sisteminin proteinleri gibi protein faktörlerinden de kaynaklanır [98]. Bu bulgu doğumun başlamasında, servikal olgunlaşmasında ve miyometriyal kontraktilitede fetusun rolünü vurgulamaktadır.

Oksitosin aracılı desidual prostaglandin sentezi myometrial ve servikal fonksiyonların ortak bir ek düzenlemesi olabilir [99].

cAMP'nin etkileri myometrialda servikse göre daha kolay incelenir. Bununla birlikte cAMP'nin servikal fizyolojide hala bilinmeyen olası rolleri vardır. Relaxin uygulanmasının hücrel cAMP seviyelerini arttırdığı ve ritodrin ve isoxsuprin gibi β -adrenerjik agonistlerin uygulanmasının dolaşımdaki progesteronda anlamlı bir artışa ve ortalama serum estradiolünde önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [100, 101].

2.2.6. İndüksiyon Öncesi Servikal Değerlendirme

Gebeliğin son trimesterinde, pek çok klinik durumda doğum indüksiyonu gerekebilir. Doğum indüksiyonu sırasında karşılaşılan ana problemler doğum eyleminin ilerlememesi ve artmış uterus aktivitesidir. Her iki durumda da fetal distress riski ve sezaryen ile doğum oranında artış vardır. Servikal uygunluk sağlanmadan yapılan doğum indüksiyonu, yüksek oranda başarısızdır. Eğer serviks olgun değilse ve kontraksiyonlara cevap veremezse ve bu durumda doğum eylemi indüklenirse, yüksek başarısızlık oranları görülür [102].

Yaklaşık olarak, doğum eylemi indüksiyonu uygulanacak gebelerin %50'sinde uygun olmayan serviks bulunmaktadır ve dolayısıyla servikal olgunlaşmaya

gereksinimleri vardır [103]. İndüksiyon için en uygun zaman serviksin olgunlaştığı ve en az 3 cm lik dilatasyona ulaştığı zamandır.

Bishop kendi hastanesinde uyguladığı 1000 vakalık elektif indüksiyon serisi bildirmiştir. Servikal dilatasyon, silinme ve prezente olan kısmın seviyesinin sadece multipar hastaların eylem süresi ile ilişkili olduğunu söylemiştir. Başlangıç muayenesinden bağımsız olarak nulliparların % 40'ında eylemin 8 saatten fazla sürdüğünü öne sürmüştür [104]. Bishop 1964' te Bishop skoru olarak bilinen pelvik skorlama sistemini geliştirmiştir [7]. Bu sistem daha önce başarılı indüksiyon ile ilişkisi tanımlanmış servikal faktörlere dayanmaktadır.

Bishop skoru: Bishop skoru indüksiyon öncesi servikal durumu tanımlamak için kullanılan niceleyici bir yaklaşımdır (tablo 1). Çeşitli çalışmalarda belirlenen eşik değerler farklı olsa da genel kanı >8 olan bir skorun elverişli bir serviksi (doğum indüklense de spontan da gelişse vajinal doğum ihtimali aynı demektir) gösterdiği yönündedir. 6 ya da daha düşük bir skor ise genellikle elverişsiz bir serviksi tanımlar (doğum indüklense vajinal doğum ihtimali daha azdır) [105].

Tablo 1. Bishop Pelvik Skorlama Sistemi

SKOR	Dilatasyon (cm)	EFESMAN (%)	SEVİYE	KIVAM	POZİSYON
0	Kapalı	0-30	-3	Sert	Posterior
1	1-2	40-50	-2	Orta	Midpozisyon
2	3-4	60-70	-1,0	Yumuşak	Anterior
3	5 veya >5	80 veya >80	+1,+2		

Doğum indüklendiğinde servikal durum, vajinal doğum ihtimali konusunda güçlü bir göstergedir. Elverişli bir serviksi olan olguda herhangi bir indüksiyon metodu başarılı olabilirken serviksi elverişsiz 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.

Bununla birlikte Bishop skorlaması multipar hastalar için tanımlanmış olmasına rağmen indüksiyon başlanan nullipar hastalarda da güçlü bir ilişki göstermektedir [106, 107]. Bir çalışmada indüklenmiş grupta Bishop skorunun <5'in altında olduğu durumlarda sezaryen oranı da neredeyse iki katına çıkmıştır [7, 108].

Bishop skoru konusunda da araştırmalar devam etmektedir. Termde indüksiyon başlanan bir çalışmada Bishop skorunu oluşturan 5 karakterden üçü olan dilatasyon, effasman ve pozisyonun belirgin olarak vajinal doğum başarısını gösterdiği saptanmıştır [109]. Skorlamada birçok faktör olmasına rağmen başarılı doğumla en çok ilgisi olan etmenin servikal dilatasyon olduğu kabul edilmektedir. Silinme, kıvam ve prezente olan kısmın durumu orta derecede etkin faktörlerdir [110].

Friedman'a göre Bishop skorunu oluşturan parametrelerin hepsi aynı değerde değildir. Açılma ögesi, 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 [111]. Bishop parametrelerini inceleyen birçok çalışma gözden geçirildiğinde, indüksiyonun başarısıyla en iyi korelasyonu açılmanın, en az ilişkiyi ise seviye ve pozisyonun gösterdiği anlaşılmaktadır [112].

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'ünün bu sürede doğurabildiği görülmüştür [113].

1963'te Fields Bishop skoruna benzer bir sunduğu skorlama sisteminde; servikal faktörlerle beraber gestasyonel yaş, tahmini fetal doğum ağırlığı, hastanın

indüksiyona yaklaşımı, kontraksiyon varlığı, vajinal akıntıda artış gibi parametreleri de göz önüne almıştır [114].

Burnett sunduğu modifiye Bishop skorumda; daha önceki term doğum ve sefalik prezentasyonun doğum indüksiyonu için öncelikli gereklilik olduğunu geçirilmiş uterin cerrahinin ise indüksiyon için kesin kontrendikasyon olduğunu söylemiştir [115].

Değişik bir modifikasyon da Friedman ve ark. tarafından önerilmiştir. Yaptıkları çalışmada yalnızca latent fazın indüksiyon öncesi servikal skor ile ters ilişkili olduğu kanaatine varmışlardır. Ayrıca Bishop skorunun her bileşeninin latent faz uzunluğuna aynı eşitlikte etki etmediğini; servikal dilatasyon etkisinin; kıvam, seviye ve efasmandan iki kat, servikal pozisyona oranla dört kat daha anlamlı olduğunu gözlemlemişlerdir [111].

Lange ve ark. yaptıkları bir çalışmada başarılı doğum indüksiyonu izlemine dayanarak; indüksiyon başarısını öngörmeye servikal dilatasyonun diğer Bishop parametrelerinden en az iki kat daha önemli olduğunu söylemişlerdir [116].

2.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU

Doğumdaki çabaların asıl amacı serviksin açılarak fetusun geçişine izin vermesi ve bu geçişi sağlayacak gücün sağlanması gibidir. Bu çalışmada, gücü sağlayan uterin kontraksiyonların da öncelikli hedefinin serviksi doğuma uygun hale getirmek olduğunu gördük. Bu nedenle serviks belli süreçlerden geçtikten sonra yapılan indüksiyon işlemine bir olduğundan servikal olgunlaştırmanın devamı açısından bakabiliriz. Bu nedenle doğum indüksiyonunda kullanılan tüm yöntemleri aynı zamanda servikal olgunlaştırma işlemi olarak değerlendirdik.

Başarılı doğum eylemi indüksiyonu için ön koşul servikal olgunlaşmadır. Eğer serviks olgun değilse ve kontraksiyonlara cevap veremezse ve bu durumda doğum eylemi indüklenirse, yüksek başarısızlık oranları görülür. Serviksin doğum indüksiyonuna uygun olmadığı (uzun, sert, kapalı veya minimal dilate) durumlarda

uygulanan indüksiyon, daha yüksek oranda uzamış eylem, müdahaleli doğum ve sezaryen doğum ile ilişkilidir [102, 117].

Doğum indüksiyonu için kontrendikasyon bulunmayan durumlarda olgunlaştırıcı ajan kullanımı için de kontrendikasyon yoktur [102, 118].

Doğum indüksiyonunun endikasyonları, değişik maternal ve fetal durumlarda gebeliğin devamının anne veya fetusa faydası göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Gebeliğin devamı veya sonlandırılması için karar verilirken obstetrik denge göz önüne alınmalı, risk devam eden gebelikte ağır basıyorsa gebelik sonlandırılmalıdır. Doğum indüksiyonundan önce; maternal ve fetal risk, yarar-zarar analizleri mutlaka yapılmalıdır.

Preeklampsi, bazı solunum, hepatik, kardiyak sistem sorunları gibi gebeliğe bağlı veya gebelik ile alevlenen medikal bir durumda iyileşme; çoğul gebelik, polihidramnios, spontan simfiziyotomi gibi rahatsızlık oluşturan duruma ait şikayetlerin düzelmesi, in utero mort fetus ve bebeğin iyilik hali ile ilgili endişeleri sonlandırma; anne için gebeliğin sonlandırılmasından beklenen faydalardır [118].

Artmış ağrı ve analjezi ihtiyacı, işlemlere bağlı artmış sezaryen doğum, enfeksiyon ve diğer komplikasyon oranlarında artış, postpartum hemoraji, nadiren uterin rüptür, indüksiyonun başarılı olmayacağı veya normal doğum yapamayacağı konusunda endişe gibi durumlarsa indüklenen doğumun anne tarafındaki riskleridir [118].

İntrauterin gelişimin suboptimal olduğu durumlarda daha iyi büyüme ve gelişme, maternal diyabet, uzamış gebelik (41. gestasyonel hafta ve sonrası), amnionit, uzamış membran rüptürü, Rh immünizasyonu, gebelik kolestazi veya fetal distress varlığında artmış fetal ölüm riskinin azaltılması gebeliğin sonlandırılmasının bebeğe olan faydalarıdır [118].

Prematürite ve uterusun aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkabilecek fetal distress bebeğin indüksiyon sonucu karşılaşılabileceği risklerdir [118].

ACOG tarafından belirlenen doğum indüksiyonu endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 2 ve 3'de görülmektedir [119]:

Tablo 2. Doğum indüksiyonunun endike olduğu durumlar.

- Ablasyo plasenta
- Postterm gebelik
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon
- Membranların uzamış rüptürü
- Şüphelenilen intraamniotik enfeksiyon
- Preterm membran rüptürü
- Gebeliğin hipertansif hastalıkları (Preeklampsi, eklampsi, HELLP Sendromu)
- Fetal kayıptan endişelenilen durumlar (ciddi IUGR, izoimmünizasyon)
- Maternal medikal problemler (diabetes mellitus, renal hastalık, kronik pulmoner hastalık)
- Fetal kayıp
- Lojistik faktörler (hızlı doğum riski, uzak yerleşim, psikososyal nedenler)

Tablo 3. Doğum indüksiyonunun kontrendike olduğu durumlar.

- Plasenta previa
- Vaza previa
- Transvers fetal duruş
- Prolabe umbilikal kord (canlı fetus)
- Daha önceki transfundal uterin insizyon
- Aktif genital herpes enfeksiyon
- Geçirilmiş uterin rüptür
- Endometrial kavite ile ilişkili geçirilmiş myomektomi
- Kategori III fetal kalp atımı trasesi [105]

Özel Durumlar: Bazı durumlarda doğum indüksiyonu daha dikkatli kullanılmalı ve eylem yakından takip edilmelidir.

- Çoğul gebelik,
- Maternal kardiyak hastalıklardan bazıları,
- Grand multiparite,
- Makat prezantasyonu,
- Acil doğum gerekmeyen bazı anormal fetal kalp paternleri,
- Alt segment uterus kesisi olması [119]

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 [120].

Tüm gebe kadınların yaklaşık % 20 ila 30'u indüklenmektedir ve doğum indüksiyonu sık uygulanan bir girişimdir [121-123].

Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunun amacı doğumu vajinal yolla gerçekleştirmek, sezaryen ile doğumu önlemektir. Doğum indüksiyonu etkin uterin kontraksiyonları başlatmak için yapılır. Serviks olgunlaşması uterin kontraksiyonları uyarırken, sürekli uterin kontraksiyonlar servikal olgunlaşma ile sonuçlanır [121].

Doğum indüksiyonunun endikasyonu hastaya anlatılmalı ve bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır. Maternal pelvis kemik yapısının vajinal doğum için uygunluğu değerlendirilmeli, fetal ağırlık ve prezentasyon mutlaka bilinmelidir. Hasta ve ailesine indüksiyon endikasyonları anlatılmalıdır.

Yukarıdaki endikasyonlar sadece bu durumla sınırlandırılmamıştır. Hızlı doğum eylemi hikâyesi olan ve/veya doğum birimine ciddi uzaklıkta oturan term kadınlar bu durumlara örnek oluştururlar. Bu gibi durumlar coğrafik (dağlık bölge) veya mevsimsel (kış koşulları) koşullarla daha da kötüleşebilirler. Her ne kadar daha az aciliyet teşkil etseler de, bu gibi durumlar, termde indüksiyon için geçerli endikasyonlar arasında kabul edilebilirler [119].

ACOG doktor veya hasta nedenli elektif indüksiyonu önermemektedir. Bu uygulamanın özellikle nulliparlarda sezaryen doğum oranını artırabileceğini söylemiştir [105]. Elektif bir indüksiyonu gerektirebilecek pek çok rölatif endikasyonlar vardır. Nullipar, baş geliş, tekil gebeliği olan hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında elektif olarak doğum indüksiyonu başlanan hastalarda sezaryen oranı spontan eylemi başlayan kişilere göre iki kat daha fazla bulundu [106, 124, 125]. Ancak bu çalışmada spontan eylemi başlayan kişilerin kontrol grubu olarak seçilmesi sezaryen oranlarının kontrol grubu lehine daha düşük çıkmasına neden olmuştu ve bias yaratmıştı.

Ekspektan yaklaşım uygulanan pek çok hasta elektif sezaryen seçeneğini spontan doğum eylemi yerine tercih etmektedir. Termde elektif indüksiyon uygulanan nulliparlar ile aynı gestasyonel haftada ekspektan yaklaşım uygulanan nulliparlar sezaryen ile doğum oranları açısından karşılaştırıldığında, elektif indüksiyonun sezaryen ile doğum riskini arttırmadığı görülmektedir [126]. Gebeliğin sonlandırılmasından anne ve fetüs fayda göreceksse indüksiyon endikedir [105]. Term dönemlerde yapılan elektif (sosyal) indüksiyonlarla ilgili kaygılar; artan sezaryen oranları, erken term dönem ile ilişkili olan neonatal morbiditeler ve artan maliyetlerdir [127].

Multipar hastalar için yapılan çalışmalarda elektif indüksiyon ile daha düşük sezaryen oranları ve yine indüksiyon uygulanan nullipar hastalara göre de daha düşük sezaryen oranları bildirilmiştir [126, 128].

Serviksi olgunlaştıran ajan doğal olgunlaşma işlemi esnasında meydana gelen değişikliklere benzer servikal değişiklikler yapmalı, uygun olmayan serviksi doğuma hazır bir servikse dönüştürmelidir. Uterin kan akımını veya total plasental birimi etkilememelidir. Bu nedenle aktivite esnasında eğer çocuk risk altında ise olgunlaştırma işleminin başında olsa bile devamlı fetal monitörizasyon gereklidir. İdeal bir olgunlaştırıcı ajan annenin durumunu etkilememelidir. Ek olarak servikal yaralanma veya uterus perforasyonu gibi travmalar ile kadının sonraki gebeliklerini etkilememelidir. Yani güvenli, uygulaması kolay ve hasta için kabul edilebilir olması gerekir. Bu ajan güvenilir ve pratik olmalı, depolanması ve hazırlanması zor olmamalı, hedef organa etkili olmalı ve ekonomik olmalıdır [129].

2.3.1. Doğum İndüksiyonunun Tarihi

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

Kimyasal indüksiyon metodları, çingiraklı yılanların çingiraklarının toz haline getirilip kullanılmasıyla başlamış ve günümüzde prostaglandin kullanımına kadar gelişim göstermiştir [130].

Hippocrates meme ucu stimülasyonunun doğum eylemini başlatabileceğini gözlemlemiştir. Soranus küçük pelvisli kadınlarda fetus gelişimi tamamlamadan doğum olması gerektiğini düşünerek serviksi yumuşatmak için yumurta akını vajinaya sürdükten sonra parmak ile serviksi dilate etmiştir [130, 131].

Amerika'da Dr. Thomas Denman prematür doğumun venler kesilerek (venesection) indüklenebileceğini ileri sürmüştür. 1800'lü yıllarda membran rüptürünün çok efektif olmadığı, enfeksiyon problemine yol açtığı düşünülerek bazı teknikler geliştirilmiştir. Bunlardan biri membranların alt uterin segmentten parmak ile ayrılması ve ardından membranların fetüs başının üstünden sıyrılmasıdır [130, 132].

1855 yılında çatal şeklinde çadır görünümünde bir serviks açıcısı geliştirilmiştir. Bu, serviksin genişlemesi istenilen yere yerleştirildikten sonra giderek çatalın açısı artırılarak servikal osun gerilmesi sağlanmıştır. Çatallar, enemalar, membran rüptürleri ve venlerin kesilmesi 19.yy'ın sonuna kadar devam etmiştir [130].

20.yy'ın başlarında en çok kullanılan yöntem dijital dilatasyondur. Serviksin mekanik dilatasyonunu sağlayan balon ya da poşetler kullanılmaya başlanmıştır. Bu balonlar söndürülüp servikse yerleştirildikten sonra arkasından su ile şişirilip servikal açıklık sağlanmıştır [130].

20.yy'ın başlarında ergot, kinin ve hipofiz özütleri doğum indüksiyonu için primer medikasyonlar haline gelmişlerdir. Ergot yüksek fetal mortalite nedeniyle terk edilip yerini kinine bırakmıştır. William, Blair ve Bell indüksiyon için hipofiz ekstresi kullanmaya başlamış ve infindibulin olarak adlandırmışlardır [130].

Daha sonra 1948 yılında John Hopkins Tıp Fakültesi profesörleri hipofizer hormon konsantrelerini elde ettiler. Böylelikle oksitosin doğum indüksiyonunda kullanılmaya başlandı [130, 131].

1953 yılında Du Vigneaud nörohipofizden saf oksitosini izole etti ve oksitosinin moleküler yapısını açıkladı. Vigneaud, 1955 yılında bu çalışmalarından dolayı kimya dalında Nobel ödülünü kazandı.

1969'da Upjohn Farmakoloji'deki kimyagerler ve Harvard'dan Elias J. Corey ile arkadaşları prostaglandinleri sentezleyebilmişlerdir ve doğum indüksiyonunda prostaglandin kullanımını başlatmışlardır [130, 131].

Günümüzde halen doğum indüksiyonunda etkili ve güvenilir metodlar için araştırmalar devam etmektedir.

Servikal olgunlaşma serviksin fiziksel olarak yumuşaması ve esnekliğinin artması neticesinde dilatasyon ve silinmeye yol açan bir süreçtir [102]. Serviksin remodellingi kollajen fibrillerinin enzimatik dissolüsyonu, su içeriğinin artması ve kimyasal değişiklikleri içerir. Bu değişiklikler hormonlar (östrojen, progesteron, relaksin), sitokinler, prostaglandinler ve nitrik oksit sentez enzimleri tarafından indüklenir.

2.3.2. Servikal Olgunlaştırma Yöntemleri

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

2.3.2.1. Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Farmakolojik Olmayan Yöntemler

2.3.2.1.1. Cinsel İlişki

Prostaglandinlerin servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki rolünden hareketle prostaglandinlerin en yüksek konsantrasyonda bulunduğu semen araştırılmaya başlandı. Cinsel ilişkinin doğum indüksiyonundaki mekanizması net olmamakla birlikte olası mekanizmalar alt uterin segmentin fiziksel uyarılması ve semendeki prostaglandinlerin doğrudan etkisi olabilir. Cinsel ilişki sırasında meme uyarımının da oksitosin salınımına ve dolaylı olarak uterin kontraksiyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür [133, 134]. Doğum indüksiyonunda cinsel ilişkinin verimliliğini gösteren ya da diğer yöntemler ile karşılaştıran yeterli kanıt bulunmamaktadır [135].

2.3.2.1.2. Memenin Uyarılması

Memenin uyarılması fiziksel manipülasyon veya emme şeklinde oksitosin salınımını uyarmak için kullanılan mekanik bir yöntemdir. Bilateral meme stimülasyonunun uterin hiperstimülasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [133, 134]. İlerlemeyen doğum eylemi idamesinde kullanımı ile ilgili medikal yayınlar mevcuttur. Ancak meme stimülasyonu ile oksitosin seviyesi ve uterin cevap arasındaki doğrudan ilişki gösterilememiştir.

2.3.2.1.3. Membran Stripping (Membran Sıyırma)

Bu yöntemle göre uygulayıcı parmağını servikal ostan içeriye ilerleterek membranda sirküler bir hareketle çizik veya delik açar, yani membranlar uterustan sıyrılır. Bu hareket prostaglandin ve prekürsör enzimlerinin serbestleşmesini uyarır. Servikte meydana gelen bu kimyasal olaylar uterin kontraksiyonlara neden olur [105, 133, 134].

Membran sızazlamanın etkinliği 22 çalışmayı inceleyen bir meta analizde gösterilmiştir. 20 tane derlemede membran sızazlama tek başına, 3 çalışma da prostaglandin uygulanması ile ve 1 çalışma da oksitosin ile karşılaştırılmıştır. Membran sızazlama 48 saat içinde spontan eyleme girme ihtimali veya 1 hafta içerisinde doğum yapma ihtimalini arttırmıştır. Hiçbir girişim yapılmamasına göre membran sızazlama; 41 ve 42 haftayı geçen gebelik olma ihtimalini azaltmıştır. Sonuç olarak, 1 tane doğum indüksiyonunun engellenmesi için 8 hastaya membran sızazlama yapılması gerekmektedir. Maternal ateş, maternal enfeksiyon, neonatal enfeksiyon ve sezaryen ile doğum oranları her iki grupta da benzer çıkmıştır [136].

Maternal veya neonatal sonuçları iyileştirmediğinden rutin membran sızazlama önerilmemektedir. Bununla birlikte, hiçbir girişim yapılmamasına göre termde haftalık membranların sızazlanması spontan eylemin başlamasına kadar geçen süreyi ve indüksiyon gereksinimini azaltmaktadır. Bu nedenle spontan eylem isteği bulunan 39.haftayı geçiren kişilere membran sızazlaması yapılabilir.

Güncel meta-analizlere göre membran sızazlama ile neonatal enfeksiyon sıklığında herhangi bir artış olmamaktadır, sadece küçük bir çalışmada membran sızazlama ile Grup B streptokok kolonizasyon riski değerlendirilmiştir. Sızazlama yapılan hastalarda herhangi bir risk artışı saptanmamıştır [137].

2.3.2.1.4. Amniyotomi

Amniotomi (membranların suni rüptürü) ilk kez 200 yıl önce Thomas Denman tarafından tanımlanmıştır. Bu işlem klinisyenin vajinal yol ile serviks ve membranları dijital olarak hissetmesini takiben, membranları delemek genellikle plastik kanca, bazen elik cerrahi forseps kullanımını içerir. Prosedürün kendisi ağrısız olduğu için anestezi gerektirmez; ancak özellikle membranlara ulaşmanın g olduğu durumlarda rahatsızlık verici olabilir. Eylem sırasında amniotomi doğumun 1. evresinin ilerlememesi, fetal kalp atışı anormalliklerinde amnion mayini değerlendirmek amaçlı da uygulanabilir. Amniotomi sonrası artmış prostaglandin

metabolitleri ve bunun doğum süresine etkisi gösterilmiştir [138]. Amniotominin, işlem sırasında ya da takip eden vajinal muayeneler ile enfeksiyon oluşumu ve prezente olan kısım çok yukarıda ise kordon prolapsusu riskleri mevcuttur. HIV enfeksiyonu varlığında uygulanan amniotomi vertikal geçişi artırır [139]. Fraser, dokuz çalışmayı incelediği analizinde, amniotominin spontan eylem süresini ve oksitosin ihtiyacını azaltabileceği; ancak sezaryen doğum oranını da artırdığı, yarar ve riskleri düşünülerek bu yöntemin eylemi anormal ilerleyen vakalara saklanması gerektiği sonucuna varmıştır [140].

2.3.2.2. Mekanik Yöntemler

Mekanik metodlar 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, aşağı yerleşimli plasentalarda sakınca, servikal manipülasyona bağlı maternal rahatsızlık hissiyatı ve doğum indüksiyonu için sıklıkla oksitosin gerektirmesi bu metotların dezavantajlarıdır [141].

En sık kullanılan mekanik yöntemler:

- Ekstraamniotik alana servikal açıklıktan çeşitli kateterler (foley, çift balonlu kateter gibi) uygulaması
- Endoservikal sıvıyı absorbe eden (laminaria japonicum, lamicel, dilapan gibi) osmotik dilatatörlerin endoservikal kanala yerleştirilmesidir.

Mekanik metodlar kanalda doğrudan dilatasyon etkisi, desidüadan prostaglandin F2 α ve yakınındaki membranlardan prostaglandin E2 salınmasını sağlayarak etki

ediyor gibi görünmektedir [142]. Lokal etkilerine ek olarak nöroendokrin refleksi de uyardıkları gösterilmiştir [143].

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 durumda doğum gerçekleşene kadar serviksteki basıyı artırarak daha fazla oksitosin salınımına neden olur [144].

2.3.2.2.1. Balon Kateterler

Servikal olgunlaşma sağlanması için kullanılan çift balonlu bir kateter ticari olarak mevcuttur. Alternatif olarak bir foley kateter de kullanılabilir. Randomize çalışmalar iki kateter tipi için de eş klinik sonuçlara işaret etmektedir [131, 145].

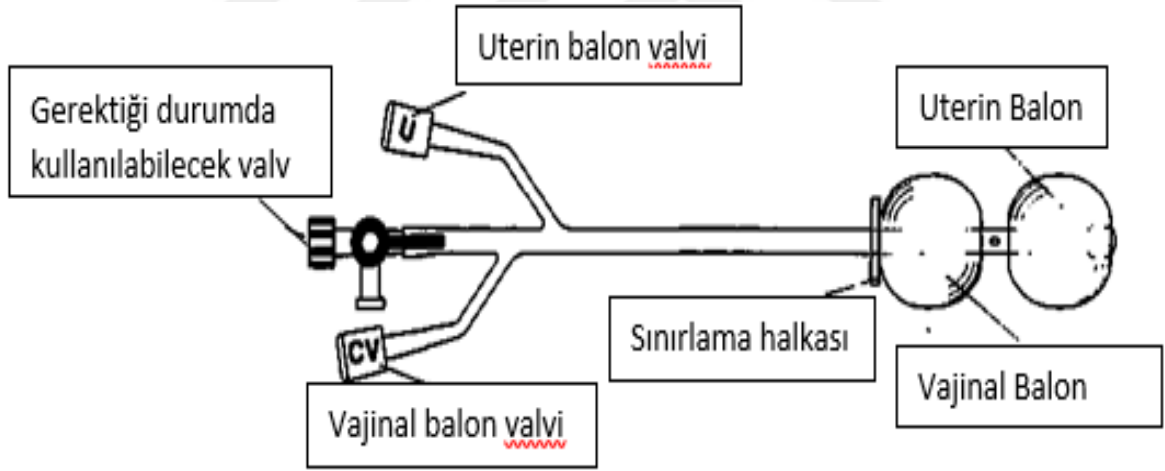
Foley kateter: Bir ring forseps yardımı ile sönük vaziyetteki foley kateter internal servikal ostan ekstraamniyotik aralığa yerleştirilir. Servikal dilatasyon olmasa bile gebelerde serviks çoğunlukla yumuşak ve esnek olduğundan bu yöntem genellikle mümkündür. Kateterin geçirilmesinde zorlukla karşılaşırsa ürolojik bir kılavuz kateterin içine yerleştirilerek geçirilebilir. Kılavuz çıkarıldıktan sonra balon şişirilir ve hafifçe geriye çekilerek internal servikal osun üzerine oturması sağlanır [146, 147].

Bazı klinisyenler kateterin ucuna bir ağırlık yerleştirerek (ör. 1 litre sıvı) ağırlığı yataktan aşağı sarkıtır ancak balon katetere ağırlıkla traksiyon uygulamanın servikal olgunlaşmayı kolaylaştırdığı ya da doğum süresini kısalttığına dair kanıt bulunmamaktadır [148].

Kateter yerinden kendiliğinden çıkana kadar ya da 12 saat boyunca yerinde bırakılır. Kateter çıkarıldıktan ya da düştükten sonra oksitosin başlanır. Randomize

bir çalışmada kateter 12 saat sonra çıkarılıp oksitosin başlanan olgularda, 24 saat sonra çıkarılıp oksitosin başlanan olgulara göre 24 saat içinde vajinal doğum olma olasılığı anlamlı ölçüde yüksek (%60'a karşı %21) bulunmuştur [149].

Çift balon kateter: Mekanik metodların servikal olgunlaşma üzerine etkisinin hem doğrudan fiziksel basınç etkisi hem de bunun sonucunda desidua, bitişik membranlar ve/veya serviksten prostaglandinlerin salınması olduğu ileri sürülmüştür. Bu etkiler, servikal olgunlaşmaya ve miyometriyal kontraktilitede artışa yol açan bir dizi biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliği desteklemek için birleşir. Ayrıca prostaglandin salınması balonun mekanik etkiyle membranları uterin duvardan ayırıyor olmasından kaynaklanmaktadır [150]. Zaten serviksin biyokimyasal yapısı gözönüne alındığında sadece mekanik etkinin bir sonucu olarak olgunlaştırıcı özelliğinin olması imkansız gibi görünmektedir.



Şekil 4. Cook servikal olgulaştırıcı balon

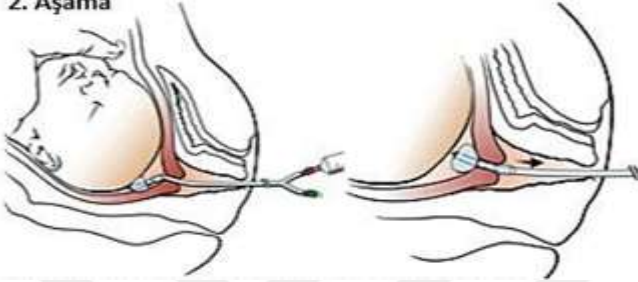
Çift balon kateter uygulama metodu tek balon kateterde tanımlanana benzerdir. Proksimal balon servikal kanalda yerleşene dek kateter ilerletilir; distal balon intrauterin olmalıdır. İntrauterin balon 40 ml salin ile şişirilir ve internal os'a oturana dek geri çekilir. Proksimal balon eksternal osun dışında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

1. Aşama



Servikal olgunlaştırıcı balon her iki balon da internal servikal os'tan geçene kadar klavuz tel rehberliğinde ilerletilir.

2. Aşama



Uterin balon 40 ml salin ile şişirilir ve balon internal servikal os'a oturana kadar çekilir.

3. Aşama



Bu aşamada vajinal balon eksternal os'ta görülebilir. 20 ml salin ile şişirilir.

4. Aşama



Balonlar yerleştikten sonra her iki balon da maksimum 80 ml'ye tamamlanır.

Şekil 5. Servikal olgunlaştırıcı balon uygulama şekli.

Günümüzde bu metod pek çok değişik şekilde uygulanmaktadır. Sherman ve arkadaşları, balon kateteri ile yapılan 13 çalışmanın sonuçlarını özetlemişlerdir ve serum fizyolojik infüzyonu ile birlikte olsun veya olmasın metodun Bishop skorlarında hızlı bir iyileşme ve doğum eyleminde kısalma ile ilişkili olduğu sonucuna

varmışlardır. Bu 13 çalışmada sezaryen doğum insidansı yüzde 4 ile 46 arasında değişmektedir [151].

Teorik olarak yabancı cisim uygulaması intrauterin enfeksiyon riskini artırır ancak yapılan bir metaanalizden elde edilen sonuçlarda; servikal olgunlaştırma için mekanik metotlar kullanılan kadınlarda prostaglandin kullanılanlara oranla maternal ve neonatal enfeksiyöz morbiditeyi artırdığına dair bir kanıt sunmamaktadır [152]. Bu analizdeki çalışmalar genellikle membran rüptürü olan kadınları dışlamaktadır. Servikal olgunlaştırma için balon kateter uygulaması ile ilişkili ciddi enfeksiyon ya da sepsis bildirilmemiştir ancak çoğu klinisyen enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda (ör. erken membran rüptürü, immün yetmezlik) mekanik yöntemleri uygulamaktan kaçındığı için bu durum emniyetli kabul edilemez.

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

Bazı klinisyenler membran rüptürü olan kadınlarda balon kateter uygulamazken bazıları membran rüptürü olduğunda kateteri 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 [8].

2.3.2.2.2. Higroskopik dilatatörler

Doğal veya sentetik bujiler osmotik özellikleri nedeniyle servikal osin yerleştirilip belirli bir süre tutulduğunda endoservikal sıvıyı emer ve şişerler. Emme etkisi mekanik basınçla kontrollü dilatasyon sağlar. Dilatasyon sonrası prostaglandin salgılanır [105, 133, 134]. Genelde term gebeliklerde servikal olgunlaştırmadan çok gebelik terminasyonu için kullanılmalarına karşın, higroskopik dilatörler servikal dilatasyon için güvenilir ve etkin metotlardır [153].

-Laminarya fitilleri okyanus sularında yaşayan "laminarya digitata veya laminarya japonica'nin gövdelerinden yapılmaktadır. Gövdeleri kesilir, kabuğu

soyulur, kurutulur, sterilize edilir ve paketlenerek hazırlanır. Higroskopik laminarianın proteoglikan komplekslerinden fazla miktarda sıvı çektiği ve onların yapısını bozarak serviksi yumuşatıp dilate ettiği kabul edilmektedir. Kuru bitki 6-12 saatlik bir periyotta kendi boyutunu ikiye katlar. Endojen spor kontaminasyonundan dolayı artmış enfektif komplikasyon riskleri mevcuttur [133].

-Anhidroz magnesium sülfat ile doyurulmuş bir polivinil alkol polimeri süngeri olan "lamicel" sentetik laminarya fitili olarak kullanılmaktadır. Bu sentetik dilatatörün geleneksel deniz yosunlarından daha fazla serviksi dilate ettiği iddia edilmektedir. Lamicel ve Dilapan sentetik dilatatörlerdir. Doğal olanlara göre daha hızlı osmotik aktivite gösterirler. Yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak enfeksiyona neden olabilir [133].

Osmotik dilatatörler kullanılırken kanama, membran rüptürü, plasental ayrılma ve dilatatörlerden birinin retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir [133].

2.3.3. Çeşitli Paramedikal Yöntemler

Sıklıkla kullanılan bitkisel servikal olgunlaşma preparatları akşam çuhaçiçeği yağı, mavi ve siyah cohosh ve ahududu yapraklarıdır. Bu bitkiler paramedikal kişiler tarafından uterotonik olarak kullanılmışlardır [133, 134].

Castor Yağı, Ricinus Communis ekstresidir. Doğumu nasıl stimüle ettiği bilinmemektedir.

Akupunktur: Geleneksel olarak bu teknikte organ alanına küçük iğneler veya daha sıklıkla ciltten elektriksel sinir stimülasyon üniteleri yerleştirilir. Bu şekilde doğumu da indüklediğini savunan çalışmalar vardır [133, 134].

Mevcut alternatiflerin çokluğu yanında bu yöntemlerin etkinlik ve güvenilirlikleri kanıtlanmamış olduğu için kullanımı sınırlıdır.

2.3.3.1. Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Farmakolojik Yöntemler

2.3.3.1.1. Oksitosin

Yunanca “çabuk doğum” anlamına gelen Oksitosin (pitocin, ossitosin) siklik yapıda nanopeptid bir hormondur. Oksitosin hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinde sentezlenir, sentezlendikleri nöronların aksonları boyunca seyrederek hipofiz arka lobundan pulsatil olarak salınır. Oksitosin aynı zamanda amnion, koryon ve özellikle desiduada da sentezlenmektedir [154].

İnsanlarda oksitosin geni, 20. kromozom üzerinde, vazopresin ile aynı gen lokusunda bulunmaktadır. Oksitosin salınımına yol açan başlıca etkenler, uterus ve vajinanın genişlemesi ve mekanik olarak uyarılması ile meme başının uyarılmasıdır. Doğumun başlatılmasında oksitosinin primer bir etkisi yoktur, doğum başladıktan sonra oksitosin konsantrasyonu refleks sonucu ikincil olarak artar. Doğum olduktan sonra konsantrasyon sıfıra döner. Oksitosinin posterior lobda depolanma ve salgılanma mekanizması vazopresininkine benzemektedir. Oksitosin travay esnasında uterus kontraksiyonlarını artırarak uterotonik etki yapar. Sentetik analoglarına tamamen benzer şekildedir ve bilinen en potent uterotonik ajandır [154].

Oksitosin oral olarak alındığında kimotripsin tarafından barsakta hızla inaktive edilir. Burun, ağız mukozası veya doku içindeki enjeksiyon yerinden süratle absorbe olur. Hem endojen hem eksojen (parenteral) verilen hormon, karaciğer ve böbreklerde süratle inaktive edilir. Plazma yarı ömrü 3-6 dakikadır [155, 156]. İnfüzyon ile kullanılan oksitosine yanıt 3-5 dakika içinde gözlenir ve plazmada stabil seviyelere 40 dakika içerisinde ulaşır [157].

Oksitosine uterus yanıtı gebeliğin 20-30. haftasından itibaren artmaya başlar. Bu yanıt 34.gebelik haftasından terme kadar fazla değişmez. Termde hızla artan bir duyarlılık vardır [158]. Bunun nedeni artan gebelik haftası ile birlikte artan myometrial oksitosin bağlanma alanlarıdır [159]. Sentetik oksitosin uygulanması doğum indüksiyonunda kanıtlanmış bir yöntemdir. Spontan eylemde ilerleme artan oksitosin konsantrasyonundan bağımsızdır ve uterin kontraksiyonlar plazma oksitosin

konsantrasyonundaki değişikliklerden etkilenmemektedir, hipokontraktıl eylem oksitosin yetmezliği ile ilişkili olarak gözükmemektedir [160, 161].

İnsan uterusunda myometrial ve desidual olmak üzere iki tür oksitosin reseptörü vardır. Bu reseptörler oksitosini hızlı olarak bağlar ve gebelik haftası ilerledikçe, sayıları da giderek artar. Erken başlayan doğum eyleminde en yüksek sayısına ulaşan myometrial oksitosin reseptörlerinin uterus kontraksiyonlarının başlamasında etken olduğu sanılmaktadır. Myometrialdaki bu reseptörler gebelik boyunca 80 kat artar ve doğum esnasında bu sayı ikiye katlanır [162].

Desidual oksitosin reseptörleri ise doğum eylemi boyunca artmakta ve doğumda en yüksek değerine ulaşmaktadırlar. Bu reseptörler ile bağlanan oksitosin olasılıkla prostaglandin F2 α yapımını uyarmaktadır. Bu da etkili doğum eylemini oluşturmada önemli bir basamaktır [162, 163].

Doğum eyleminin kendiliğinden başlaması için anne ya da bebek kaynaklı oksitosinin ne derecede gerekli olduğu tartışılmaktadır. Çeşitli, gebe hayvanlara yapılan hipofizektominin doğum eyleminin kendiliğinden başlamasını etkilemediği görülmüştür. Anne oksitosin düzeylerinin artmasının eylemi başlattığına dair net bir kanıt yoktur. Leake ve Chard 1983 yılında yaptıkları çalışmalarda oksitosin antikoları kullanmışlar, eylem; öncesinde ve sırasında oksitosin düzeylerinde 2. döneme kadar hiçbir artış saptamamışlardır [164]. Doğum eylemindeki gebelerin idrarında oksitosin düzeyleri yükselmemektedir. Diğer taraftan, yenidoğanların umbilikâl kordon kanında yüksek oksitosin düzeyleri saptanmış olup, bebek hipofizinden salgılanan oksitosinin doğum eyleminde rol oynadığını düşündürmektedir [164-166]. Anensefalili gebeliklerde yani hipofiz yokluğunda, miad aşımının sık görülmesi, eylemin başlatılmasının güçlüğü ve eylemin uzun sürmesi, bu kanıyı güçlendirmektedir.

Prostaglandinler uterus üzerinde oksitosin etkisinin başlatılmasında önemli role sahiptirler. Prostaglandin ve oksitosin myometrial hücrelerde kalsiyum bağlanmasını önleyerek hücre içi kalsiyum düzeyini yükseltir ve kontraksiyonları aktive ederler [164].

Oksitosin terapötik indeksi geniş bir ilaç olmakla birlikte, kullanıma ilişkin risklerin çoğu doza bağımlı olduğundan her olgu için olanaklı olan en düşük etkili doz belirlenmelidir. İndüksiyon başarısı, seçilecek protokol kadar olgunun özelliklerine de bağlıdır. Uygun oksitosin dozunu etkileyebilen faktörler maternal olarak; servikal olgunluk, gebelik haftası ve ilişkili oksitosin reseptör durumu, oksitosin klirensi, ek magnezyum sülfat tedavisi, koryoamnionit varlığı, gestasyonel yaş; fetal olarak, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, plasental rezerv, bazal parsiyel oksijen basıncı ve anensefali varlığını içerir [12, 167].

Oksitosin, hormon ve nörotransmitter olarak fonksiyon görmektedir. Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında periferik vazodilatör etki yapar ve özellikle diastolik olmak üzere kan basıncını düşürür. Refleks taşikardi oluşturur [156]. Oksitosin antidiüretik hormona göre zayıf antidiüretik etki gösterir. Doğumu başlatmada yüksek dozda infüze edilen oksitosinin, antidiüretik etkisi ve su yüklenmesi sonucu su zehirlenmesi oluşabilir [155, 156].

Doğum indüksiyonunda oksitosin kullanımında; başlangıç dozu, arttırma aralığı, arttırma miktarı ve maksimum dozu farklı olan birçok protokol tanımlanmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, kullanılan başlangıç dozlarının 0.5 mlU / dakika ile 7 mlU / dakika arasında, doz aralıklarının 15-60 dakika arasında, maksimum infüzyon hızının da 16 mlU / dakika ile 42 mlU / dakika arasında değiştiği görülmektedir. ACOG önerisi 2 mlU / dakika başlangıç dozunu takiben 20 dakikalık aralıklar ile 2 mlU / dakikalık artıştır [168]. Maksimum doz 40 mlU/dk'yı geçmemelidir [123].

Tablo 4. Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Oksitosin Rejimler

Rejim	Başlama dozu (mlU/dk)	Artış oranı (mlU/dk)	Dozaj aralığı (dk)
Düşük doz	0,5-1	1	30-40
	1-2	2	15
Yüksek doz	~6	~6	15
	6	6*;3,1	20-40

* Artış oranı hiperstimülasyonda 3'e inebilir. Ya da hiperstimülasyon devam ederse 1 mU/dk'ya kadar inilebilir.

ACOG 2009 yılında tabloda belirtilen dozlarda yüksek veya düşük doz protokollerden birinin doğum indüksiyonu amacıyla seçilebileceğini bildirmiştir. İndüksiyonda yüksek veya düşük doz indüksiyonu karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde yüksek doz ile uygulamadan sonra vajinal doğuma kadar geçen sürenin daha kısa olduğu görülmüştür fakat düşük doza göre sezaryen oranlarında azalma saptanmamıştır [169]. Yüksek doz uygulanması düşük doza göre daha yüksek oranda taşisistoli ile ilişkili bulunmuş bununla birlikte bazı çalışmalarda bu yüzden oluşan güven vermeyen fetal kalp atımları nedeni ile sezaryen oranlarında artış olabileceğine değinilmiştir [170], neonatal sonuçlar açısından ise belirgin değişiklik olmamıştır [171].

Oksitosin uygulamasında kardiyotokografik bulgular ile fetal iyilik hali takibi ve kontraksiyonlara bağlı olarak doz ayarlaması, sabit doz ve aralıklarla oksitosin infüzyonu yapılmasına tercih edilir. Oksitosine uterusun yanıtı büyük değişkenlik gösterir. Oksitosin dozunun; uterus kontraksiyon sıklığı 2-3 dakikada bir, kontraksiyon süresinin 60-90 saniye ve intrauterin basıncın 50-69 mmHg olacak şekilde ayarlanmış olması önerilmektedir. Bir başka deyişle yaklaşık olarak 200 montevideo ünitesinde kontraksiyon paterni oluşturulması yeterli kontraksiyon olarak değerlendirilir. ACOG'a göre, doğumun birinci evresinde arrest, uterus kontraksiyon paterninin 2 saat boyunca servikal değişiklik sağlanamadan 200 Montevideo ünitenin üzerinde olması olarak tanımlamıştır [172].

Oksitosin doğumun indüklenmesi ve sürdürülmesi yanısıra; Hipotonik uterus disfonksiyonunda, doğum sonu dönemde kanamanın azaltılmasında, uterus atonisinde, terapötik abortus, missed abortus ve intrauterin fetüs ölümlerinde intra veya ekstraamniyotik hipertonic solüsyonlar (%20 serum sale, %30 dekstroz, üre, rivanol)'in uygulanmasından sonra ekspulsiyonu hızlandırmak için intravenöz infüzyon ile yüksek dozda, süt boşalmasını arttırmak için, kontraksiyon stres testi için de kullanılmaktadır.

Bugün oksitosinin en yaygın kullanım alanı term gebelerin indüksiyonu ve uterus kontraksiyonlarını artırarak doğumun idamesi ve hipotonik uterus disfonksiyonunda uterusun aktive edilmesidir.

2.3.3.1.2. Oksitosin Komplikasyonları

- **Taşisistol**
- Uterin rüptür**
- **Hiponatremi**
- **Hipotansiyon**
- **Neonatal hiperbilirubinemi;**
- **Amniyotik sıvı embolisi**
- Başarısız indüksiyon da oksitosinin bir komplikasyonudur. Sonuçta ya indüksiyon tekrarlanır ya da muhtemelen sezaryen uygulanır.

2.3.3.1.3. Prostaglandinler

Bergstrom 1962 yılında ilk iki prostaglandinin yapısını saptamış ve onlara, eter ve fosfat tamponuna ayrılış sıraları nedeniyle prostaglandin E ve prostaglandin F adını vermiştir. Prostaglandinler tüm hücrelerde sentezlenebilen yirmi karbonlu otokoid işlev gören bileşiklerdir. Servikte kollajen liflerinin ayrılmasına ve submukozal su içeriğinin artmasına neden olur. Bu değişiklikler doğum oksitosin ile indüklendiğinde daha yüksek başarı elde edilmesini sağlar [173]. Servikal olgunlaşmayı ve uterin kontraksiyonları sağlamak üzere ekzojen prostaglandinler oral, intravajinal, intraservikal, ekstraamniyotik yollarla uygulanabilirler. Üst vajen veya servikal kanala uygulama daha düşük total doz gerektirdiği için daha çok tercih edilir [174]. Düşük doz kullanım ile maternal sistemik etki ve uterin hiperstimülasyon riski azalır. Fizyolojik servikal olgunlaşma sürecinde görülen kollajen ayrılması, glikozaminoglikan artışı, fibroblast aktivitesinde artış gibi basamaklar ekzojen

prostaglandinlerle de oluşur. Prostaglandinlerin myometrialun oksitosine duyarlılığını artırır. Prostaglandinler kayda değer kontraktilete oluşturmaksızın da servikal olgunluğu arttırabilmelerinin yanında uterusun kasılmasını da sağlayarak doğum eylemini başlatabilir. Uterusunda skar olmayan kadınlarda servikal olgunlaşma için tercih edilen metod prostaglandin kullanımımıdır. Sıklıkla kontraksiyonları başlattığı için prostaglandin kullanımı doğum indüksiyonu ya da augmentasyonu için gereken oksitosin dozunun azalmasını da sağlamaktadır [175].

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 [176].

Prostaglandinlerin koordine uterin kontraksiyon için gerekli gap-junction oluşumunu arttırdığı bilinmektedir [71, 177]. Prostaglandinle induksiyonun neonatal sonuçları tek başına oksitosin kullanılan durum ile benzerdir [178].

2.3.3.1.4. Dinoproston (Prostaglandin E2)

Servikal olgunlaşma için kullanılabilen Prostaglandin E2 preparatları lokal olarak, intavajinal, intraservikal ve kontrollü salınımlı intravaginal ovül olarak kullanılmaktadır. Bu yollarla prostaglandin E2 kullanımı en az üç mekanizma ile servikal olgunlaşmayı sağlar [179].

- Serviksin ekstraselüler temel maddelerinde değişime sebep olarak yumuşamasını sağlar; Prostaglandin E2 kollajenaz ve elastaz aktivitesini artırarak serviksteki glikozaminoglikan, dermatan sülfat ve hyaluronik asit seviyelerini artırır. Bunun sonucu olarak kollagen yıkımı ve hyaluronik asitteki artış servikste yumuşama ve daha fazla esnekliğe sebep olur [134, 179].
- Prostaglandin E2 ayrıca serviks ve uterusun düz kaslarını da etkiler. Servikal düz kaslarda gevşemeye sebep olarak servikal dilatasyonu

kolaylaştırırken bunun tersi olarak fundal myometrialda kontraksiyonlar oluşturur [134, 179].

- Prostaglandin E2 eylemi başlatacak koordineli uterin kontraksiyonlar için gerekli olan gap-junction formasyonunu kolaylaştırır. Böylece uterus oksitosine karşı daha duyarlı hale gelir [134, 179].

Prostaglandin E2'nin in vivo olarak salınım hızı 12 saatlik periyot süresinde 0.3 mg / saattir. Etki uygulamadan 10 dakika kadar sonra başlar. PG E2 yüksek oranda akciğer, daha düşük oranda karaciğer ve böbrekler yoluyla elimine edilir. 2.5-5 dakika yarılanma ömrüne sahiptir. Metabolitler primer olarak idrar, az miktarda feçes ile atılır. Kullanım sırasında görülen yan etkiler prostaglandin E2'nin gastrointestinal, vasküler, bronşial uterin düz kas üzerine kontraktıl etkisi ile oluşur. Hızlıca metabolize olduğu için ilacın geri çekilmesi ile birlikte yapılan destek tedavi semptomların gerilemesi için genellikle yeterlidir [180].

Prostaglandin E2'nin uterus üzerindeki farmakolojik etkisi gebelikten etkilenmektedir. Gebe olmayan uterus, uterus düz kasının gevşemesini sağlar ancak gebelik sırasında kasılmalara neden olur. Uterusun duyarlılığı gebeliğin süresi ile de ilgilidir, miadındaki uterus gebelik sırasındakine göre çok daha fazla yanıt vermektedir [181].

Dinoproston kullanımı sonrası majör güvenlik problemi uterin hiperstimülasyon ve güven verici olmayan fetal kalp atımı değişiklikleridir. Çeşitli PGE2 preparatlarının %5 oranında uterin taşisistol riski bulunmaktadır, bunlar genellikle iyi tolere edilir ve olumsuz bir yan etkiye neden olmazlar. Bu bulgular tabletin çıkarılması ve terbutalin kullanımı ile geriye döndürülebilir [182, 183].

Oksitosin ve prostaglandinlerin birlikte uygulanması nedeniyle oluşabilecek taşisistolden kaçınmak için oksitosin preparatın çıkarılmasından 30 dakika sonra başlanabilir [184, 185].

Derin dondurucuda saklanma zorunluluğu, transport sırasında olası ısı değişimi ile etken maddede bozulma ve yüksek maliyeti kullanımını sınırlandıran durumlardır.

2.3.3.1.5. Prostaglandin E1 (Misoprostol)

Misoprostol 16. karbon atomunda fazladan metil grubu içeren prostaglandin E1 metil esteridir. 1988'den beri prostaglandin sentetaz inhibitörlerine bağlı peptik ülser tedavisi ve proflaksisinde kullanılan gastrik sitoprotektif bir ajandır. 1990'lı yılların başlarında erken gebelikte oral uygulananın uterin kontraksiyonlara sebep olduğu bulunmuştur. Etiketinde olmaksızın servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonunda kullanılmaktadır. Ucuz, oda sıcaklığında stabil, sistemik yan etkileri oldukça az olan bir ilaçtır.

Oral alımı takiben hızla aktif metaboliti olan misoprostol asite çevrilir. Plazma tepe seviyesine yaklaşık 30 dakikada ulaşır ve ardından hızlıca düşer. Primer olarak karaciğerde yıkılır, %1'den az aktif metaboliti idrar ile atılır. Vajinal uygulamada daha düşük ve geç plazma tepe konsantrasyonu oluşurken (yaklaşık 80 dakika) yıkımı da yavaşlar. Oral alımı takiben sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma, diare, abdominal ağrı, titreme ve ateştir. Tüm yan etkiler doza bağımlıdır. Vajinal uygulamada sistemik ve gastrointestinal yan etki nadirdir [186].

Birinci, ikinci trimester ve termdeki gebeliklerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda misoprostolün etkin bir ajan olduğu birçok yayınlanmış kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Misoprostol sezaryen doğum oranını anlamlı ölçüde azaltır, vaginal doğuma kadar olan süreyi kısaltır [187].

Uterin kontraktilite oral alımı takiben 1 saat içinde plato seviyeye gelirken, vajinal uygulamada 4 saate yakın sürekli artmıştır. Oral uygulama ile karşılaştırıldığında vajinal yol ile elde edilen maksimal uterin kontraktilite anlamlı olarak daha yüksektir [188]. Sublingual uygulama, etki başlama süresi olarak oral alıma, uterin kontraktilite açısından vajinal kullanıma benzer etkilidir [189]. Vajinal pH'nın misoprostolün etkinliğini etkilemediği yönünde kanıtlar mevcuttur [190, 191]. Vajinal uygulama öncesi tabletlerin su ile ıslatılmasının absorpsiyonu arttıracığı düşünülmüş ise de membran rüptürlü vakalarda etkinliğin arttığı gösterilememiştir [192].

Doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşmada oldukça etkin ancak bu amaçlı kullanım için piyasaya sürülmediği için kullanım yolu, dozu, idamesi hakkında sistematik testten geçmemiş olan misoprostolün dozajı ve dozaj aralığı ve maksimum dozu ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Misoprostol uygulama dozları 2-4 saatte, 25- 50 µg ve maksimum doz 100-600 µg arasında değişmektedir. ACOG indüksiyon için misoprostol dozunun 25 µg, 3-6 saat ara ile verilmesinin etkili olduğu, nadir durumlarda 6 saatte bir 50 µg kullanımda uterus hiperstimülasyonu ve mekonyum ile boyalı amnion riskinin arttığını belirtmektedir [168]. WHO, 6 saatte bir 25 mcg doz uygulaması önermektedir [193].

Eğer gerekirse son misoprostol dozundan 4 saat sonra oksitosin uygulaması başlatılabilir [168].

2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün postpartum hemorajiyi önlemede kullanılan esansiyel ilaçlar listesine alınmıştır [194].

2.3.3.1.6. Prostaglandin F2

Doğum indüksiyonunda intravenöz olarak kullanılmıştır. Prospektif randomize çalışmaların metaanalizleri, indüksiyonun başarısı ve vajinal doğum oranlarında oksitosine göre üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Uterus hiperstimülasyonu ve maternal yan etkiler (venöz eritem, ateş, gastrointestinal yakınmalar) ise daha sıktır. Hiperstimülasyon gelişmesi ile ilgili olarak terapötik aralığı çok dardır. Bu nedenle günümüzde kullanmamaktadır.

2.3.3.1.7. Mifepriston (RU – 486)

Hem kendisi hem de metabolitleri progesteron reseptörleri ile kompetitif inhibisyon oluşturan, bu şekilde progesteronun uterin kontraktiletiyi inhibe edici etkisini ortadan kaldıran hem glukokortikoid hem de progesteron reseptör antagonistidir. Uterin aktiviteyi artırarak servikal değişiklikler oluşturduğu ve bu şekilde term gebelikte doğum indüksiyonuna yol açarak doğum eylemini başlatabileceği düşünülen bir ilaçtır [134]. Bu etkisi sıçanlarda gösterilmiştir.

İnsanlarda doğum indüksiyonunda kullanımını destekleyen klinik çalışma verileri yeterli değildir [195]. İnsanlarda daha çok abortus yaptırmak amaçlı erken gebelikte kullanılmaktadır.

2.3.4. Tarihi Önemi Olan Ancak Günümüzde Kullanılmayan Yöntemler

2.3.4.1. Östrojenler

Koyunlarda doğum eyleminin başlaması ilişkili bulunmasına rağmen insanda fizyolojik mekanizmadaki farklılık nedeni ile östrojenler günümüzde indüksiyon amaçlı kullanılmamaktadır [196].

2.3.4.2. Kortikosteroidler

Amnion zarında glukokortikoid reseptörlerinin saptanması kortizolün doğum eylemini başlatabileceğini düşündürmüştü de elimizde yeterli kanıt mevcut değildir [197].

2.3.4.3. Hiyalüronidaz

Mekanizması temel olarak serviksin bağlayıcı bileşenlerinin (kollajen, hyalüronik asit, kondroitin) depolimerizasyonunu, serviksin kollajen yapısının ve hücresel yapışmanın azalmasını ve bunun sonucunda servikal yumuşama, efasman ve bishop skorundaki değişikliği kapsar [198]. İntraservikal hiyalüronidaz enjeksiyonunun servikal olgunlaşmayı artıracığı düşünülmüştür; ancak bu konudaki veriler yetersizdir [199].

2.3.4.4. Relaksin

Relaksinin servikal olgunlaşmayı önlediğini veya tam tersi olarak arttırdığını savunan çalışmalar mevcuttur. Kelly ve arkadaşları dokuz çalışmayı inceledikleri seride relaksinin doğum indüksiyonunda kullanımını önermemektedirler [134, 200].

2.3.4.5. Nitrik Oksit

Prostaglandin biyosentezini ve sonrasında litik enzimleri, metalloproteinazları aktif hale getirdiği bilinmektedir [134].

2.3.4.6. Sitokinler

İnflamatuvar hücrelerin göçünü ve aktivasyonunu sağlayan kemotaktik ajanlardır. İnflamatuvar reaksiyona yol açarak servikal olgunlaşmaya sebep olur [134].

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

Başarısız indüksiyon tanımı için evrensel bir tanım bulunmamaktadır. İndüksiyon başarısızlığı tanısını koymadan önce, temel prensip servikal olgunlaşma için yeterli zaman beklenmeli 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 [201]. İndüklenen hasta aktif faza girdiğinde eylemin ilerlemesi spontan eyleme benzer veya daha hızlı olmalıdır [201]. ACOG 1999 yılında indüksiyon başarısızlığını latent faz tamamlandıktan yani servikal dilatasyon 4 cm veya daha fazla iken 10 dakikalık zaman diliminde 200 Montevideo ünite veya daha fazla uterin kontraksiyon paterni olmasına rağmen 2 saat süreyle servikal değişikliğin olmaması olarak tanımlamıştı. Ancak daha sonra Rouse ve arkadaşları 2 saat kuralına itiraz etmişler ve şu anda kabul gören 4 saat süre kuralını ortaya koymuşlardır [202].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI

Farklı endikasyonlar nedeniyle gebelik sonlandırılmasının uygun olduğu ve düşük servikal Bishop skoruna sahip olan hastalarda 40 ml ve 80 ml servikal olgunlaştırıcı çift balonlu kateterin etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışma, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden hastalarla Aralık 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Tüm gebelerden ilk başvuruda önceki gebelikleri için gebelik yılı, gebelik yaşı, sonlanma şekli, endikasyonu, fetal ağırlık ve sonuç, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisi, geçirilmiş operasyon varlığını içeren gebelik ve özgeçmiş anamnezi alındı. Genel fizik muayene, nonstres testi takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, amniyon sıvı indeksi, plasenta lokalizasyonu, prezentasyon ve biofizik profili bakıldı. Pelvik muayene ile servikal açıklık (cm), silinme (%), kıvam (sert, orta,yumuşak), pozisyon (posterior, orta, anterior), gelen kısmın seviyesi (-3, +3) parametreleri değerlendirilip Bishop skoru 13 puan üzerinden hesaplandı. Ayrıca pelvik muayenede pelvis anatomisinin vajinal doğum için uygunluğu ve membranların intakt olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca gebelere TV-USG ile servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Rutin hemogram, kan grubu, tam idrar analizleri ile birlikte ultrasonografik bulguları kaydedildi. Preeklampatik ve diabetik hastalarda ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyonları yönünden detaylı laboratuvar incelemeleri yapıldı.

Başvuran hastaların gestasyonel yaşı, son adet tarihleri ve erken ultrasonografik bulgular ile belirlendi.

Şu durumlardan herhangi biri bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı:

- Dahil olma kriterlerinden herhangi birini sağlamayan,
- Sefalopelvik uyumsuzluk

- Herpes Simpleks infeksiyonu,
- Düzenli uterus kontraksiyonu,
- Ultrasonografik olarak hesaplanan fetal ağırlığın 4500 gram üzerinde olması
- Plasenta / vaza previa veya açıklanamayan vajinal kanama,
- Geçirilmiş uterin cerrahi,
- Prolabe umbilikal kord,
- ≥ 38 °C maternal ateş yüksekliği veya koryoamnionit şüphesi,
- Oksitosin uygulaması için kontraendikasyon.

Aşağıdaki kriterleri tam olarak sağlayan gebeler çalışmaya alındı:

- Tekil, baş prezentasyonda, <4500 gr
- Nullipar veya multipar,
- İndüksiyon için tıbbi veya obstetrik endikasyon varlığı,
- Başvuru bishop skoru ≤ 5 ve servikal dilatasyon < 4 cm,
- Reaktif NST

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Her hastaya gerekli bilgi verilerek hastanın onayı alındı. Gebeler randomize olarak iki grupta incelendi. Birinci gruba muayenelerini takiben Cook marka (Cook Medical, Cervical Ripening Balloon, 40 cm, 18 Fr) servikal olgunlaştırıcı balon 40 ml, ikinci gruba da 80 ml hem vajinal hem de uterin balonları şişirilerek yerleştirildi. Balonların bütün hastalarda spontan atmaları beklendi ve her saat başı muayeneleri yapıldı. Bu esnada hastalara olgunlaşma için traksiyon, PG veya oksitosin gibi başka bir yöntem uygulanmadı. Balon atmasını takiben oksitosin infüzyonu hemen 0,2 mlU/dk dozundan başlandı. Doz her 15 dakikada bir 0,2 mlU/dk artırıldı ve 10 dk

içinde 25 – 30 saniye süren 80 – 100 mmHg basıncı olan en az 3 kontraksiyon oluşana kadar en fazla 5 mlU/dk dozuna kadar yükseltildi. Kontraksiyonlar 2 ardışık 10 dakikalık pencere için 10 dakikada 3-4 kez sıklığına ulaşmışsa, kasılmaların sıklığı azalmadığı sürece, oksitosin infüzyonu arttırılmadı. Doğum gerçekleşinceye kadar indüksiyona bu dozlar ile devam edildi.

Hastalarımızın hiçbirine artifisiyel amniyotomi yapılmadı. Spontan rüptür beklenerek balonların etkileri gözlemlendi. Aynı zamanda balon atmadan amniyon gelmesi halinde de balon çıkarılmadı.

Hastalar bulantı, kusma, ateş, taşisistol, hipertonsite, endometrit, korioamniyonit ve diğer komplikasyonlar yönünden fizik muayene, NST gerektiği durumlarda laboratuvar testleriyle takip edildi. Tedaviye ara vermemizi gerektirecek taşisistol ne balon takılı iken ne de indüksiyon sırasında hiç bir hastamızda ortaya çıkmadı.

Bütün hastalar balon konduğu andan itibaren hastanede takip edildi. Balon atana kadar her 2 saatte bir 20 dakika, oksitosin infüzyonu başladıktan sonra ise sürekli fetal kalp hızı monitorizasyonu yapıldı.

Bishop 1 (B1) hastaların ilk serviks muayene bulgusu olarak kaydedildi. Bishop 2 B (2) balon attığı andaki serviks muayene bulgusu olarak kaydedildi.

Her iki protokol grubunda yer alan olgular aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırıldı:

- Balon konduktan sonra doğuma kadar geçen süre,
- Balon konduktan sonra atma süreleri,
- Balon attıktan sonra doğuma kadar geçen süre,
- Paritenin doğum süresine etkisi,
- Balon hacimlerinin amniyon gelme sürelerine etkisi,
- Balon hacimlerinin Bishop skorundaki değişikliğe etkisi

➤ BMİ ve fetal ağırlığın doğum süresine etkisi

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında SPSS 18.0 bilgisayar paket programları ile değerlendirildi.

Bu prospektif kontrollü çalışma için Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 21.12.2017 tarihinde 2017-KAEK-189_2017.12.21_08 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.



4. BULGULAR

Araştırma grubuna Bozok Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 18 ile 41 arasında değişmekte olan toplam 56 gebeye servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter konmuştur. Ancak bunlardan 16 hasta değişik nedenlerle sezeryan doğuma alınmıştır. Amacımız çift balon kateter kullanımında 40 ml ve 80 ml arasındaki hacim farkının doğum sonuçlarına etkisini incelemek olduğundan bu hastaların verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylece çalışmadaki sezeryan oranımız % 28 olmuştur.

Olguların ortalama yaşları 40 ml çift balonlu kateter uygulanan gebe grubunda $30,00 \pm 5,43$, 80 ml çift balonlu kateter uygulanan gebe grubunda $26,20 \pm 5,07$ 'dir. Olgular "40 ml kateter" (n=20) ve "80 ml kateter" (n=20) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Analiz Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Uygulanan balon			
	40 ml Ortalama \pm SD	80 ml Ortalama \pm SD	P değeri
Hasta sayısı	20	20	
Yaş	$30,00 \pm 5,43$	$26,20 \pm 5,07$	0,06
BMI (kg/m ²)	$29,60 \pm 5,91$	$28,78 \pm 3,47$	0,779
Parite	$1,30 \pm 1,30$	$0,55 \pm 0,89$	0,056
Gestasyonel Yaş (Gün)	$279,70 \pm 9,31$	$276,55 \pm 11,30$	0,529
Bishop Skoru	$2,25 \pm 1,55$	$2,10 \pm 1,55$	0,779

İndüksiyon endikasyonları içinde en sık sebep 40 ve 80 ml grubunda sırasıyla % 55 (11 hasta) ve % 40 (8 hasta) ile miad aşımı idi. Her iki grup için endikasyonların dağılımı Tablo 6'de sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum endikasyonları (IUGG; İntrauterin gelişme geriliği. EMR; Erken membran rüptürü. PUPPP; Gebeliğin kaşıntılı ürtiker plakları)

Endikasyon	40 ml % (n)	80 ml % (n)
Miad aşımı	% 55 (11)	% 40 (8)
IUGG	% 15 (3)	%20 (4)
Oligohidramnios	% 10 (2)	% 15 (3)
Kolestaz	% 0 (0)	% 10 (2)
EMR	% 5 (1)	% 10 (2)
Preeklamsi	% 5 (1)	% 0 (0)
PUPPP	% 5 (1)	% 0 (0)
Nefrotik Sendrom	% 0 (0)	% 5 (1)
Intrauterin ex	% 5 (1)	% 0 (0)

40 ml grubunda balonun kalış süresi $464,20 \pm 188,64$ dk, 80 ml grubunda balonun kalış süresi $672,75 \pm 365,90$ dk idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Balon attıktan sonra spontan amniyon gelme süreleri; 40 ml grubunda $236,95 \pm 187,55$ dk, 80 ml grubunda $252,89 \pm 195,66$ dk oldu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Balon konduktan sonra amniyon gelme süreleri; 40 ml grubunda $688,68 \pm 235,77$ dk, 80 ml grubunda $919,28 \pm 480,90$ dk oldu ve

istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Balon attıktan sonra hemen başlanan indüksiyon süreleri; 40 ml grubunda $472,47 \pm 312,92$ dk, 80 ml grubunda $459,56 \pm 321,88$ dk oldu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Balon konduktan sonra doğum süreleri; 40 ml grubunda $959,35 \pm 316,05$ dk, 80 ml grubunda $1151,35 \pm 588,77$ dk oldu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Balon attıktan sonra elde edilen değerler Tablo 7’te verilmiştir.

Tablo 7. Balon konduktan sonra balonun kalma süresi ve balon attıktan sonra elde edilen zamansal değerler. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Analiz Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

	40 ml (Dakika)	80 ml (Dakika)	P
Kalış	464,20 \pm 188,64	672,75 \pm 365,90	0,063
Atma-Amniyon geliş	236,95 \pm 187,55	252,89 \pm 195,66	0,964
Konma-Amniyon geliş	688,68 \pm 235,77	919,28 \pm 480,90	0,105
İndüksiyon	472,47 \pm 312,92	459,56 \pm 321,88	0,916
Konma-doğum	959,35 \pm 316,05	1151,35 \pm 588,77	0,301

Başlangıç ve balon attıktan sonraki Bishop skorları arasındaki fark; 40 ml grubunda $3,75 \pm 1,52$, 80 ml grubunda $5,10 \pm 1,29$ oldu istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,005$). Değerler Tablo 8’te verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların balon attıktan sonraki Bishop skorlarıyla başlangıç Bishop skorları arasındaki fark. Analiz Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir (B1; Başlangıç Bishop skoru. B2; Balon attıktan sonraki Bishop skoru)

	B2-B1	P Değeri
40 ml	3,75 ± 1,52	0,009
80 ml	5,10 ± 1,29	

Servikal uzunluk Bishop skorları arasındaki farkı etkiliyor mu diye baktığımızda; 40 ml grubunda serviks boyu arttıkça fark anlamlı iken, 80 ml grubunda servikal uzunluğun Bishop skorları arasındaki farkı etkilemediğini gördük. Analiz sonuçları Tablo 9’te verilmiştir.

Tablo 9. Servikal uzunluğun başlangıç ve balon attıktan sonraki Bishop skorları arasındaki farka etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

		B2-B1 (Correlation Coefficient)	P Değeri
Serviks Boyu	40 ml	0,502	0,024*
	80 ml	0,416	0,068

Servikal uzunluk 80 ml grubunda balonun kalış süresine anlamlı olarak etkinken ($p < 0.005$) 40 ml grubunda aynı etkiyi göremedik ($p > 0.005$). Servikal uzunluk her iki grupta da indüksiyon süresini etkilemedi. Sonuçlar Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Servikal uzunluğun her iki grupta balon kalma ve indüksiyon süresine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

		Servikal uzunluk	P Değeri
Kalış	40 ml	-0,187	0,430
	80 ml	0,529	0,016*
İndüksiyon Süresi	40 ml	-0,380	0,108
	80 ml	0,333	0,177

Vücut kitle indeksi her iki grupta da ne balon kalma süresini ne de doğum süresini etkilemedi. Sonuçlar Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. BMİ’nin balonun kalma süresine ve doğum sürelerine etkisi (BMİ; Vücut kitle indeksi) Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

		BMİ (Correlation Coefficient)	P Değeri (Probability Value)
Kalış	40 ml	-0,096	0,686
	80 ml	-0,363	0,116
Konma-doğum	40 ml	0,002	0,995
	80 ml	-0,341	0,141

Yaş arttıkça paritenin artacağını düşünerek karıştırıcı bir faktör olmaması için, yaşla doğum süresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmedik. Ancak paritenin balon kalış sürelerine etkilerini gözlemlediğimizde iki grupta da farklılık gözlemlenmedi. Sonuçlar Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Paritenin balon kalma sürelerine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

		Parite	P Değeri
Kalış	40 ml	-0,064	0,790
	80 ml	-0,391	0,088

Parite 40 ml grubunda indüksiyon süresini kısaltırken ($p < 0,05$) benzer etkiyi 80 ml grubunda göremedik ($p > 0.005$). Sonuçlar Tablo 13’da sunulmuştur.

Tablo 13. Paritenin indüksiyon sürelerine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

		Parite	P Değeri
İndüksiyon Süresi	40 ml	-0,485	0,035*
	80 ml	-0,293	0,239

Fetal doğum ağırlığı, her iki grupta da balonun kalış süresini, indüksiyon süresini ve balon konduktan sonra doğuma kadar geçen süreyi etkilemedi. Sonuçlar Tablo 14’da sunulmuştur.

Tablo 14. Doğum ağırlığının balon kalma sürelerine, indüksiyon sürelerine ve doğum sürelerine etkisi. Veri sayısı kısıtlı olduğu için parametrik test varsayımlarının sağlanamayacağından Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

		Doğum ağırlığı	P Değeri
Kalış	40 ml	0,136	0,567
	80 ml	-0,197	0,405
İndüksiyon Süresi	40 ml	-0,263	0,276
	80 ml	0,013	0,958
Konma-doğum	40 ml	-0,183	0,441
	80 ml	-0,307	0,188

5. TARTIŞMA

Klinik uygulamada obstetrisyen preterm, term ve postterm gebeliklerde servikal olgunluğu beklemeden doğum yaptırmak zorunda kalabilir. Gebeliğin devam ettirilmesinden kaynaklanan risk ile gebeliğin sonlandırılmasından kaynaklanacak riskin karşılaştırılması sonucu kurulan obstetrik denge sonucu obstetrisyen gebeliği sonlandırmaya karar vermişse karşısına üç seçenek çıkmaktadır. Birincisi riski göze alarak servikal olgunlaşmanın doğuma uygun hale gelmesini beklemek, ikincisi hastaya sezaryen ile doğum yaptırmak ve üçüncüsü servikal olgunluğu arttırmaya çalışarak doğum indüksiyonu yapmaktır. Kısa ve uzun dönemde anne ve fetüsün karşılaşacağı riskler göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında en mantıklı yol uygun şartlar altında üçüncü seçenek gibi durmaktadır [203]. Zira mekonyum, makrozomi, koryoamniyonit gibi diğer komplikasyonlara ilaveten özellikle intrauterin ölüm olasılığı gebelik yaşı 40 haftayı geçince artmaktadır. Caughey ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada önceki sonuçlarla benzer şekilde intrauterin fetal ölüm olasılık oranı 40. haftada 0.93 (CI % 95) iken 41. haftada yaklaşık üç kat artarak 2.69'a (CI % 95) 42. haftada yaklaşık dört kat artarak 4.16'ya (CI % 95) çıkmıştı [204].

Çağdaş doğum biliminde anne ve bebek problemlerinin çözümlenmesine yönelik edilgen yaklaşımlar doğumun uyarılmasının daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Günümüzde indüksiyon ile doğum oranlarının %20'leri geçtiği düşünüldüğünde [1], ideal bir olgunlaştırıcı ajana olan ihtiyacın ne kadar büyük olduğu anlaşılabilir. Bu durumda servikal anatomik ve fizyolojik değişiklikleri sağlamak üzere bazı olgunlaştırıcı ajanların kullanımı gerekmektedir.

Olgunlaşmamış bir serviks, doğumun uyarılma başarısını engelleyen önemli bir nedendir. Serviksin suni olarak olgunlaştırılması ve doğumun başlatılması doğum biliminin en önemli girişimlerinden biridir. Bu nedenle bölgesel etkili farmakolojik ve fiziksel maddeler geliştirilmiştir ve serviksin olgunlaştırılması amacıyla yıllardan beri mekanik ve farmakolojik olarak farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Doğum indüksiyonunda bu kadar çeşitli teknik veya ilaç geliştirilmişse de ne yazık ki önerilen tek tip bir yöntem yoktur. Çünkü her yöntem kendi içerisinde olumlu

ve olumsuz faktörleri içermektedir ve her hastaya her yöntem uygulanamamaktadır [2, 6, 8].

Şimdiye kadar servikal olgunlaşma için lokal uygulanan çeşitli fiziksel yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Embrey ve Mollison ilk defa 1967 yılında servikal olgunlaştırma amaçlı foley kateter kullanımını tarif etmiştir [205]. Onlar bu çalışmalarında foley kateteri servikal os'tan içeri sokarak 50 ml steril suyla şişirmişlerdi. Daha sonraki zamanlarda 30 ml ve 80 ml arasında şişirilerek farklı çalışmalar yapıldı [206]. Ancak kullanılan foley kateter belli bir hacimden sonra sferik yapıdan silindirik bir yapıya dönüşmektedir.

Mekanik bir yöntem olan çift balon kateter ile doğum indüksiyonu nispeten yeni ve üzerinde çok çalışma olmayan bir yöntemdir. Bir derlemede balon kateter ile indüksiyonun basitlik, düşük maliyet ve ciddi sistemik yan etkilerin olmaması gibi avantajları olduğu belirtilmektedir [151]. Ayrıca prostaglandin oksitosin ve çift balonlu kateter uygulamalarını karşılaştıran başka bir çalışma çift balonlu kateter ile indüksiyonun daha az sezaryen oranları ve daha hızlı doğum ile neticelendiği sonucunu ortaya koymuştur [207]. Bu bulguları dikkate alarak çalışmamızda çift balonlu kateteri 40 ml ve 80 ml şişirerek hacim farkının servikal olgunlaşmaya etkisinin olup olmadığını değerlendirmeye çalıştık. Çalışma sonunda servikal olgunlaşmaya katkıda bulunan faktörün acaba balonun hacimsel etkisi sonucu membranların ayrılması mı yoksa basınç etkisi sonucu servikte meydana gelen değişiklikler mi sorusuna cevap aramaya çalıştık.

Daha önceki çalışmalarda foley kateter farklı hacimlerde şişirilerek çalışmalar yapılmış. Ayrıca foley kateterle çift balonlu kateter ve diğer olgunlaştırıcı farmakolojik ajanlar karşılaştırılmış ancak çift balonlu kateterin farklı hacimlerdeki etkisi hiç araştırılmamış. Çalışmadaki amacımız, hacim farkının etkisini inceleyerek servikal olgunlaşmanın ve doğum süresinin değerlendirilmesi olduğundan çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar sadece doğum yapan hastalar olmuştur. Bu bir yönden çalışmamızı zayıflatsa da sadece 40 ml ve 80 ml arasındaki farkı araştırdığımızdan çalışmamızı hedefe odaklanma açısından bir yönden de güçlendirmiştir.

Servikal olgunlaşmanın sadece uterus aktivitesine bağlı olma olasılığı serviksin bağ dokusu ve hücresel bileşenleri içinde meydana gelen değişimler göz önüne alındığında olanaksız görünmektedir [49, 50]. Çift balon kateterin etki mekanizması daha önce serviksin yapısında anlatıldığı gibi sadece mekanik etkiden kaynaklanmamaktadır. Bu mekanik etkiye sekonder olarak endojen prostaglandin salınımı serviksin olgunlaşmasında önemli etkiye sahiptir. Prostaglandin salınımı membranların ayrılmasına veya basınca bağlı olabilir.

Bundan hareketle servikal olgunlaşmayı başlatan biyokimyasal sürecin sadece gerilmeye bağlı olmadığını aynı zamanda eksternal os'taki basıncın da olgunlaşmaya katkıda bulunabileceği hipotezini geliştirdik.

Doğum eyleminin en önemli bölümlerinden biri serviksin açılarak fetüsün vajinal kanala doğru ilerlemesidir. Bunun için düzenli uterin kontraksiyonların yanı sıra servikal olgunlaşma gereklidir. Doğum indüksiyonu modern obstetri pratiğinin önemli bir parçası olmuştur. Geleneksel indüksiyon yöntemlerinden önce servikal olgunlaşma ajanlarının kullanımı artık standart bir uygulamadır. Yeterli olgunlaşma sağlanmadan uygulanan doğum indüksiyonu uzamış indüksiyon süresi, artan indüksiyon başarısızlığı ve sezaryen doğum oranı, uzamış hastanede yatış süresi ve artan maliyet ile ilişkilidir. Ek olarak, hastaneye doğum için yatırılan ve doğumu bekleyen annenin uzayan bekleme süresi gebe ve yakınları için psikolojik bir sıkıntı oluşturmaktadır. Doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanımı günümüzde en çok uygulanan yöntemdir. Ancak, serviksi olgunlaşmamış gebelerde oksitosin uygulamasında uzamış indüksiyon-doğum aralığı ve yüksek başarısızlık oranı gibi olumsuzluklar görülür [208, 209].

Multipar kadınlarda, normal müdahalesiz doğum sürecinde servikal açılma ve silinmenin primigravid hastalara oranla daha hızlı gerçekleştiği ve primigravid hastalarda prezente olan fetal kısmın angajmanının 37-38. gebelik haftalarında gerçekleştiği bilinmektedir. Buna karşın multipar hastalarda angajman doğum eylemi esnasında gelişmektedir. Dolayısıyla primigravid hastalarda prezente olan fetal kısmın servikse yaptığı bası prostaglandin sentezini multipar hastalardan daha fazla uyarmış olabilir. Yalnız oksitosin verilen hastalarda servikal uyarı ile prostaglandin sentezlenmesi için prezente olan fetal kısmın servikse bası yapana kadar geçirmesi

gereken bir süre bulunmaktadır. Ancak balon kateter 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 germeyi 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 [145, 210, 211].

Balon kateterler için önerilen mekanizma alt uterin segment ve serviks üzerine balon tarafından uygulanan germe kuvveti ve basınç sonucu membranların sıyrılma işlemi ve endojen prostaglandin salınımıdır [212, 213]. Bunun sonucunda servikal olgunlaşma sürecinde NO ve inflamatuvar sürecin rol oynadığı gösterilmiştir [214]. Spontan doğum eylemi sırasında prostaglandin E2 doğum ile ilişkili fizyolojik değişikliklerde rol oynamaktadır. Hem serviksin yumuşamasının ve genişlemesinin hem de uterus kasılmalarının önemli bir mediatörüdür. Serviks düz kaslarını gevşettiğine ve doğumda olgunlaşma ile sonuçlanan servikal kollajen lifleri arasındaki glikozaminoglikan üretiminde artışı uyardığına inanılmaktadır [215].

Çalışmamıza Bishop skoru servikal olgunlaştırma için uygun hastaları dahil ettiğimizden dolayı hastaları değerlendirmemiz servikal muayeneyle yapılmıştır. Başlangıç Bishop skorları ≤ 5 olan hastalar çalışmaya alındı, 40 ml ve 80 ml gruplarında başlangıç Bishop skorları benzerdi. Olgunlaştırma için 40 ml koyduğumuz hastalarda Bishop skoru ortalama $2,25 \pm 1,55$ 'ten $6 \pm 3,07$ 'ye yükseldi. 80 ml kullandığımız hastalarda ise ortalama $2,10 \pm 1,55$ 'ten $7,2 \pm 2,89$ 'a yükseldi. Atad ve ark.'larının yaptığı ilk çift balon çalışmasında da nullipar ve multipar kadınlarda da benzer Bishop skorları artışı (4,3'e karşı 4,6) elde edilmişti [216]. Önceki çalışmalarda kullanılan yöntem ne olursa olsun multipar kadınların doğum indüksiyonunda daha başarılı oldukları söylenmişti [217-219]. 40 ml ve 80 ml balonun etkisine odaklandığımızdan nullipar ve multipar hasta ayırımına çalışmamızda değinmedik. Bishop skor artışı benzer şekilde 40 ml grubunda $3,75 \pm 1,52$, 80 ml grubunda $5,10 \pm 1,29$ oldu istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,009$).

Her iki grupta da Bishop skorunda anlamlı bir artış gözlemledik ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Daha önce Mei-Dan ve ark. ile Hoppe ve ark.'larının bulduğu sonuçlara benzer şekilde Bishop skorlarında anlamlı bir artış elde ettik [220, 221]. Ancak Salim ve ark. 80 ml çift balonlu kateter ile 60 ml tek balonlu kateteri karşılaştırdıkları çalışmada Bishop skorunda anlamlı bir artış saptamamışlardı [145]. Bu durum bize Hoppe ve arkadaşlarının ortaya koyduğu hacime bağlı olarak zarların deciduadan daha fazla ayrılmasından kaynaklanan daha fazla lokal prostaglandin sekresyonu sonucu servikal olgunlaşma hipotezine benzer şekilde; çift balonun hacime bağlı etki mekanizmasıyla olgunlaşmaya katkıda bulunduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda Bishop skorunun indüksiyon öncesi değerine odaklanarak hastalara balon takılı iken herhangi bir indüksiyon metodu uygulamadık. Böylece hem 40 hem de 80 ml olarak şişirdiğimiz balonun etkilerine odaklanabildik. Balon atana kadar vajinal muayene haricinde herhangi bir işlemde bulunmadık. Bu da bize olgunlaşma işlemini başlatma konusunda sadece balonun etkili olduğunu gösterdi. Başlangıçta çalışmaya aldığımız ancak ilerlemeyen eylem, fetal distres gibi nedenlerle sezaryen doğum tercih edilmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılan hastalar da dahil bütün hastalarımızda balon kendiliğinden attı. Bu durumda balonun servikal olgunlaşma işleminde kendi evrenimizde başarılı olduğu sonucunu çıkardık. Balon attıktan hemen sonra başlanan indüksiyon süreleri 40 ml de $7,87 \pm 5,21$ saat, 80 ml grubunda $7,65 \pm 5,36$ saat oldu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,916$). 2009'da yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma servikal olgunlaşma için bir balon kateter kullanımının prostaglandinler kadar etkili olduğunu fakat daha az yan etki ile sonuçlandığını ancak daha uzun bir sürede ortaya çıkabileceğini göstermiştir [136].

Aslında balonun 40 ml şişirilmesiyle çapı 4,12 cm olmakta 80 ml'de se 5,40 cm olmakta. Yani aralarında ancak 1,28 cm'lik bir fark bulunmaktadır. Ancak bu kadarlık bir çap farkı yaklaşık 2 katı bir hacme eşit olmaktadır. Bu da membranların uterus duvarından 2 kat fazla hacimde bir ayrılmaya neden olması demektir. Ancak muayenede gözlemlediğimiz Bishop skorlarındaki artışın nedeni daha çok dilatasyon kaynaklıydı.

Balon attıktan sonra amniyon gelişine kadar geçen süre 40 ml de $3,94 \pm 3,12$ saat iken, 80 ml grubunda $4,21 \pm 3,26$ saat oldu ($p=0,964$). Benzer şekilde balon konduktan sonra spontan amniyon gelişine kadar geçen süre 40 ml de $11,47 \pm 3,92$ saat iken 80 ml grubunda $15,32 \pm 8,01$ saat oldu ($p=0,105$). Balon konduktan sonra ve attıktan sonra amniyon gelişine kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Membranların prematüre rüptürü (PROM) veya doğumun başlangıcından önce membranların rüptürü, gebeliklerin % 8'ini etkiler [222]. Membran rüptürü lokal olarak prostaglandin salınımı ile ilişkilidir ki bu mekanizma çoğu hastada doğumun başlamasına neden olmak için tek başına yeterlidir. Zira hastaların % 60'ı 24 saat içinde ve % 95'i 72 saat içinde aktif eyleme geçecektir [222]. Koryoamniyonit riski membran rüptür süresinin artmasıyla artar ve birçok çalışma PROM'dan doğuma kadar sürenin azalmasıyla maternal enfeksiyonun daha düşük oranlarda olmasını doğrulamıştır [223]. Bu nedenle ACOG PROM'lu tüm hastalara ekspektan yaklaşım yerine eğer doğum için kontrendikasyon yoksa indüksiyonu önermektedir [105]. Bizim çalışmamızda balon takılı iken hiçbir hastada amniyon spontan gelmedi ve balon attıktan sonra da amniyon spontan olarak gelene kadar herhangi bir müdahalede bulunmadık. Ancak buna rağmen doğum süreleri önceki çalışmalardan daha kısa idi.

Balon konduğu sürece eğer aktif kontraksiyonlar yoksa sürekli monitorizasyon da gerekmemektedir [151]. Daha önce yapılan çalışmalarda miad aşımı olan gebelere servikal olgunlaştırıcı balon konarak evlerine gönderilmişti. Bu da olgunlaştırıcı çift balon kateter güvenli kullanımının bir göstergesi olabilir. Sonuçta eve giden hastalarla hastanede kalan hastaların arasında fetal ve maternal yönden fark görülmemişti. İlaveten evde kalan hastalarda konfor ve doğuma toleransı fazla idi [2, 136, 217].

Önceki çalışmalar kateter yerleştirildikten sonra hastanın aktivitesinin kısıtlanamayabileceğini önerirken [205, 224] daha sonraki çalışmalar maternal fetal monitorizasyon ve olgunlaşmayı artırıcı ilave yöntemler kullanılabilmesi adına yatak istirahatini önerdiler. Bazı yazarlar servikse basınç yapması için kateterin ucuna ağırlık bağlamayı önerirken uyulğun iç yüzüne foleyin ucunu bağlamayı önerenler de

olmuştur [216]. Ancak çift balon kateter uygulaması hastaya rahatsızlık verebilecek bu uygulamaları engelleyerek servikal kanala iki yönden de basınç yapılmasına olanak tanımaktadır. Aynı zamanda kateterin yerinde kalması da sağlanmaktadır.

Balon kateterleri ile doğum indüksiyonu, uygun olmayan bir serviks ve daha önce sezaryen geçirmemiş kadınlarda prostaglandinler kadar etkili bulunmuştur [225, 226]. Balon kateterlerinin prostaglandinlere göre en önemli avantajları ulaşılabilirliğinin kolay olması, uterus skarlı olan kadınlarda potansiyel olarak daha düşük uterus rüptürü riski ve daha düşük uterus hiperstimülasyon oranlarıdır. Dezavantajları ise doğum indüksiyonu veya augmentasyonu için oksitosin gerektiren kadınların yüksek oranda olması ve maternal veya neonatal enfeksiyöz morbiditenin artması için potansiyel risktir. Sezaryen sonrası indüksiyon ve olgunlaşma için oksitosin, foley ve çift balon kateter arasında uterin rüptür oranı en düşük çift balon kateterle olmuştur [227].

Son zamanlarda kullanılmaya başlanan prostaglandinler oldukça etkili gözükseler de birçok yan etkileri bulunmaktadır. Bulantı, kusma, diare, ateş bunlardan birkaçıdır. Bunlardan daha önemlisi prostaglandinler uterus hiperstimülasyonuna sebep olabilirler. Bazı olgularda uterus rüptürü de görülmüştür. Serilerin çoğunda kateter balonu ile servikal olgunlaşmanın çok az yan etkisi bildirilmiştir; En sık görülenler intrapartum veya postpartum ateş ve yerleştirildikten sonra anormal vajinal kanamadır [205, 228, 229]. Daha az görülen yan etkiler arasında membranların rüptürü, prezente olan kısmın yer değiştirmesi veya umbilikal kord prolapsusu sayılabilir [230]. Bazı serilerde bulantı ve kusma [216], ağrı veya rahatsızlık ve ıslaklık hissi gibi yan etkiler de bildirilmiştir [212]. Ancak belki de en önemlisi 2010 yılında Dede ve arkadaşlarının raporladığı Dinoproston kullanımı sonrası görülen amniyon sıvı embolisi sonucu ortaya çıkan 3 adet DIC (dissemine intravasküler koagülasyon) vakasıdır. Dede ve arkadaşları belki de oldukça güvenle kullanılan bu preparatın çok nadir görülen ancak ölümcül olan bir komplikasyonu üzerinde durmuşlardı [231]. Heinemann ve ark.'ları yapmış oldukları bir gözden geçirme raporunda mekanik olgunlaştırma yöntemlerinde artmış koryoamniyonit ve neonatal enfeksiyon riski olduğunu açıkladılar. Teorik olarak, yabancı bir cismin uterin kaviteye sokulması intrauterin enfeksiyon riskini artırabilir; Ancak foley kateter

kullanılarak McKenna Duke tarafından yapılan bir çalışma, herhangi bir artmış enfeksiyöz risk göstermemiştir [232]. 2012'deki Cochrane incelemesinde servikal olgunlaşma için Foley kateterinin kullanılmasıyla enfeksiyon riskinde artış bulunmamıştır [233]. Biz de hiçbir hastada antibiyotik profilaksisi uygulamamıza ve balon kateter uygulamadan önce vajinal temizlik yapmamıza rağmen çalışmamızda ateş ve vajinal kanama dahil hiçbir yan etki gözlemedik. Bunu açıklamak güç bir durum ancak hasta sayımızın belki de evreni temsil edebilecek yeterli örnek sayısına sahip olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

2013'te yapılan bir çalışmada serviksin çift-balonlu bir kateter kullanılarak mekanik dilatasyonu kadınlar tarafından iyi kabul görmüştür ve doğum deneyimi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur [234]. Hasta muayenelerinde biz de sancılar başlayana kadar herhangi bir rahatsızlık hissi geri dönüşümü almadık ve bu nedenle balon uygulaması işlemini sonlandırmak zorunda kalmadık.

Daha önceki bir çalışmada 80 ml çift balon kateter kullanımında doğum anında mekonyum pasajında anlamlı bir artış olduğunu rapor etmesine rağmen başka bir çalışma artmış balon hacmiyle mekonyum pasajı arasında herhangi bir ilişki olmadığını söylemişti [147, 221]. Biz de çalışmamızda hiçbir hastamızda her iki grupta da ne doğum öncesi ne de doğum sırasında mekonyum pasajında artış gözlemedik. İlâveten çalışmaya dahil ettiğimiz hiçbir hastamızda APGAR skorları <7 olmamıştı. Bu sonucu çift balon katetere atfetmek yerine çalışma popülasyonumuzun küçük olmasından kaynaklandığını düşündük.

40 ml grubundaki hastalardan 1 tanesi 80 ml grubundaki hastalardan 5 tanesi balon konduktan sonra 24 saati aşkın bir sürede doğurdu. Servikal olgunlaşma ve doğumda ortak olarak kullanılan sonuç ölçütü son zamanlarda sorgulanmasına rağmen 24 saat içinde doğumdur [218]. 40 ml grubunda 24 saat içinde doğum oranımız yüksek olmasına rağmen 80 ml grubunda bu oranımız düşüktü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamsız olsa da 40 ml grubunda balonun kalma süresinin 80 ml grubuna göre daha kısa ($7,73 \pm 3,14$ saate karşı $11,20 \pm 6,09$ saat) olmasından ve indüksiyona daha erken başlanmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bizim çalışmamızda da önceki sonuçlarla benzer şekilde ilk 24 saat içindeki doğum oranı düşüktü [2, 8].

Bir kateterin ne kadar süreyle yerinde tutulacağı kesin olarak bilinmemektedir ve öneriler 12-24 saat arasında veya kateter düşene kadar değişmektedir [9, 175]. Servikal olgunlaştırıcı balon üretici firma ise kateterin 12 saat içinde düşmemesi halinde çekilmesini önermektedir. Foley kateterlerinin prostaglandinlerle karşılaştırıldığı 2011'deki bir metaanalizde kateterlerin 6 ile 48 saat arasında tutulduğu 2 çalışmada ise balon atılana kadar çekilmediği ve spontan atmasının beklendiği gözlenmiş [9]. Biz de çalışmamızda sadece balonun etkilerini incelemek istediğimizden dolayı çift balon kateter için bir sınırlama getirmediğimiz ve balonun spontan atmasını bekledik. Her iki grupta da balonların kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı. 40 ml de balon kalış süresi ortalama $7,73 \pm 3,14$ saat, 80 ml grubunda $11,20 \pm 6,09$ saat oldu ($p=0,063$). Balon çekilmemesi nedeniyle hastalarımızda herhangi bir komplikasyon yaşamadık. Hiçbir hastamızda balon yerleştirilmiş haldeyken membran rüptürü ve endomyometrit gelişmedi. Ayrıca toplam 3 hastamızda EMR mevcuttu.

24 saat içinde doğumun gerçekleştirilmesi düşüncesi artık sorgulanmaya başladı [235, 236]. Çalışma sonuçlarımız Wilkinson ve ark.'larının savunduğu gibi katı bir zamana dayalı rejim uygulamasının hastanın yararına olmayabileceği fikrini desteklememize neden oldu [237].

Schoen ve ark.'larının 2018 yılında yapmış oldukları yeni bir metaanaliz ve derlemede 30 ml ve 80 ml arasında şişirilmiş foley kateterler karşılaştırılmış ve 30 ve 40 ml şişirilen balonla 60 ml şişirilen balonlar arasında hacim arttıkça doğum süresinin kısaldığını görmüşler. Ancak ilginç bir şekilde 60 ml'den sonra bu farkın olmadığını gözlemlemişler [238]. Ancak bu derleme tek yönlü basınç uygulayan bir sistemi raporlamıştı. Balonun servikal olgunlaşmadaki temel mekanizmasının alt uterin segmente ve servikse yapılan doğrudan baskı ve serviksin aşırı gerilmesi gibi görünmektedir. İnsan çalışmalarında balonun neden olduğu servikal olgunlaşma sırasında amniyotik sıvı ve maternal plazmada artmış prostaglandin konsantrasyonları ölçülmüştür [142, 213]. Biz doğum sürelerinde aralarında fark olmasına karşın 40 ml ve 80 ml grubu arasında istatistiksel olarak anlam

saptayamadık. Balon konduktan sonra doğuma kadar geçen süre 40 ml de $15,98 \pm 5,26$ saat, 80 ml grubunda $19,18 \pm 9,81$ saat oldu ($p=0,301$). Khotaba ve arkadaşlarının 2001'de daha önce sezaryen geçirmiş hastalarda 80 ml ile yaptığı çalışmada yerleştirmeden doğuma kadar süre $17 \pm 7,1$ saat, balon çıkmasından doğuma kadar geçen süre ortalama $10,8 \pm 5,7$ saat idi [239]. Miller ve arkadaşlarının 2005'te 60 ml şişirerek yaptıkları daha önceki sezaryenli hastalarda balon çıkmasından doğuma kadar geçen süre ortalama 10,8 saat idi [240].

Foley kateter ve eşzamanlı oksitosin ile yapılan doğum indüksiyonu foley kateteri ve ardından oksitosin ile yapılan indüksiyona kıyasla doğum süresini kısaltır, 24 saat içinde doğum oranını arttırır. Bu durum nullipar ve multipar kadınlar için geçerlidir [241]. Biz de eşzamanlı olarak oksitosin infüzyonunun doğum süresine etki edeceğini tahmin ediyorduk ancak o zaman sadece balon hacimlerinin etkilerini incelememiz mümkün olmayabilirdi.

Servikal çift-balon kateter ilk olarak Atad ve ark.'ları tarafından 1991 yılında intraservikal PGE2 jelin yerinde kalmasını sağlamak için bir yöntem olarak kullanılmıştı. Bu çalışmada yazarlar çift-balon kateter kullanılan hastalarda servikal olgunlaşma ve doğum süresinin tek başına PGE2 kullanılan hastalara göre daha kısa olduğunu farkettiler. Atad ve arkadaşlarının bu ilk çalışmasında çift balonlu kateter ile indüksiyon ve doğum arasındaki süre daha kısaydı. Çift balonlu kateter ve PGE2'nin Bishop skorundaki değişimi, doğum zamanı ve vajinal doğum oranı açısından eşdeğer olduğunu bulmuşlardı ve her ikisi de bu sonuçlar için tek başına oksitosine üstün bulunmuştu. [216]. Yazarlar çift-balonun tek balonlu foley kateterden daha üstün olduğunu öne sürdüler, çünkü dilatasyon kuvveti hem internal hem de eksternal servikal os üzerine uygulanan basınçtan kaynaklanırken foley ise eğer traksiyon uygulanırsa sadece internal os'a bası yapabiliyordu [242]. Balon kateter ile dinoproston uygulamasını karşılaştıran bir çalışmada balon kateter grubunda doğumun dinoprostona göre daha hızlı gerçekleştiği bildirilmiştir [243].

Daha sonraki bir çalışmada Atad ve ark. çift balonlu kateter kullanarak 250 hastada uygun olmayan servikslerin artifisiyel olgunlaştırılmasını denedi. Çift balon kateter kullanarak 100 ml şişirdiler ve 12 saat sonra balonu alarak oksitosin infüzyonuna başladılar. Ortalama doğum süresini 18,9 saat, sezeryan oranını % 16

buldular ve Bishop skorunda anlamlı artış tespit ettiler [242]. Pennell ve ark. 2009 yılında çift-balon kateter, tek balonlu kateter (ekstra amniyotik salin infüzyonu olmaksızın) ve prostaglandin etkinliğini ve hasta memnuniyetini nullipar kadınlarda değerlendirerek sonuçlarını yayınladılar. İndüksiyondan doğuma kadar süre ortalama tek balonda 23,2 saat, PGE2'de 23,8 saat ve çift balon grubunda ise 24,5 ile en uzundu. Uterin hiperstimülasyon PGE2 grubunun % 14'ünde ortaya çıkarken mekanik servikal olgunlaşma ile hiçbir olguda gözlenmedi [136]. Mei-Dan ve arkadaşları 30 ml foley kateterle birlikte ekstraamniyotik salin infüzyonu ile 80 ml çift balonlu kateteri karşılaştırdıkları çalışmalarında foley grubunda doğum süresini 17,25 saat çift balon kateter grubunda doğum süresini 20,45 saat olarak bulmuşlardı. Aynı zamanda bu çalışmada sezeryan oranı % 20,7 ve operatif vajinal doğum oranı % 20,7 olmuştu. Üç grup arasında etkinlik ve sezaryen doğum oranlarında fark yoktu. Yazarlar, tek balonlu kateterin, en iyi güvenlik ve hasta konforu kombinasyonunu sunduğuna karar verdiler [220]. Bizim çalışmamızda ise indüksiyondan doğuma kadar geçen süre 40 ml grubunda 15,98 saat, 80 ml grubunda 19,18 saat olmuştu. Çalışmaya dahil ettiğimiz ancak değişik nedenlerle sezeryan endikasyonu alarak çalışmadan çıkardığımız ve istatistiksel bilgilerini sunmadığımız 16 hasta oldu. Çalışmadaki sezeryan oranımız % 28 olmuştu. Sherman ve ark. balon kateteri ile yapılan 13 çalışmanın sonuçlarını özetlemişlerdir metodun Bishop skorlarında hızlı bir iyileşme ve doğum eyleminde kısalma ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu 13 çalışmada sezaryen doğum insidansı yüzde 4 ile 46 arasında değişmektedir [151]. Servikal olgunlaştırma amaçlı kullanılan tüm farmakolojik ajanlar uterus kasılma anormallikleriyle ilişkili bulunmuştur. Ancak bu durum kateter kullanımında nadiren rapor edilmiştir. Olgunlaştırıcı balon oldukça güvenilir bir olgunlaştırma yöntemidir. Hiçbir hastamızda balon nedeniyle hiperstimülasyon gözlemlenmedi.

Cheuk ve ark.'ları 2015'te ve Torralba ve ark.'ları 2017'de yaptıkları çalışmalarda daha önce bir sezaryen geçirmiş hastalarda çift balon kateterle yapılan servikal olgunlaşma işleminde majör bir komplikasyon gözlemlenmemişler, minimal rüptür oranları nedeniyle sezaryen hastalarında çift balon kateterin kullanılabilirliğini söylemişlerdir [244]. Wang ve ark.'ları 2014'teki çalışmalarında çift balon kateterin PGE2'ye göre daha daha güvenilir olduğunu söylemişlerdir [245].

Vaknin ve ark.'larının yapmış olduğu sistematik derlemede prostaglandin ve çift balon kateter uygulamasının doğum başarısı açısından benzer olduğunu, aşırı uterus aktivitesi riskinin prostaglandinlerde çift-balon katetere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak çift-balon kateter uygulamasından sonra daha yüksek oranda oksitosin kullanıldığını söylemişlerdir [175].

Kapsamlı araştırmalar parite, gestasyonel yaş, maternal yaş ve vücut kitle indeksine (BKİ) ek olarak preindüksiyon servikal uzunluğun sonografik olarak ölçülmesinin indüksiyondan doğum aralığına 24 saat içinde vajinal doğum olasılığının ve sezaryen olasılığının yararlı bir tahminini sağladığını göstermiştir [246, 247]. 604 gebenin indüklendiğı bir çalışmada indüksiyon öncesi servikal uzunluk, posterior servikal açı ve oksipital pozisyon değerlendirilmiş ve vajinal doğumu öngörmeye bu üç sonografik parametrenin Bishop skorundan daha üstün olduğunu ileri sürmüştür [248]. Biz de çalışmamızda balon kateter yerleştirmeden önce servikal uzunluk ölçümü yaptık. Ancak vajinal doğum başarısından ziyade farklı hacimlerdeki balon etkilerini kıyasladığımızdan dolayı posterior servikal açı ve oksipital pozisyon değerlendirmesi yapmadık. Servikal uzunluk arttıkça 40 ml grubunda Bishop skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını ancak 80 ml grubunda artışta istatistiksel anlam göremedik. Bunu destekleyecek şekilde servikal uzunluk artışı 40 ml grubunda balon kalış süresini etkilemezken 80 ml grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde balon kalış süresini artırdı. Ancak servikal uzunluk her iki grupta da indüksiyon süresini etkilemedi.

BMI ve fetal ağırlık ne balonun kalış süresini ne de doğum süresini her iki grupta da etkilemedi.

Doğum yapmış kadınlarda daha önce geçirilmiş gebelikler myometrialdaki gap junction sayısının artmasına neden olacağından doğumun ikinci evresinin daha kısa sürmesine sebep olmaktadır [249]. Ancak çalışmada paritenin indüksiyon süresini her iki grupta da etkilemediğini gördük.

5. SONUÇLAR

- Servikal olgunlaştırma amaçlı kullanılan balon 80 ml şişirildiği zaman kalış süresi daha uzun ama istatistiksel olarak anlamlı değil.
- Balon konduktan sonra ve attıktan sonra spontan amniyon geliş süreleri 40 ml'de daha kısa ancak istatistiksel olarak anlamlı değil.
- Balon attıktan sonra doğuma kadar geçen indüksiyon süreleri 40 ml ve 80 ml gruplarında benzer ve istatistiksel olarak anlamlı değil.
- Balon konmadan önceki ve balon attıktan hemen sonraki Bishop skorları arasındaki fark istatistiksel olarak 80 ml lehine anlamlı.
- Balon konduktan sonra doğuma kadar geçen süre 40 ml grubunda yaklaşık olarak 4 saat daha kısa ancak istatistiksel olarak anlamlı değil.
- Servikal uzunluğun Bishop skorları arasındaki farka etkisi 40 ml grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen 80 ml grubunda anlamsız.
- Servikal uzunluğun balonun kalış süresine etkisi, 80 ml grubunda uzunluk arttıkça balon kalış süresi uzamakta ve istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen 40 ml grubunda anlamsız.
- Bu farklılıklara karşın servikal uzunluk grupları arasında indüksiyon süresini etkilemedi.
- BMI ne balonun kalma süresini ne de doğum süresini etkilemedi.
- Parite de her iki grupta indüksiyon süresini etkilemedi.
- Fetal ağırlık kalış süresine, indüksiyon süresine ve doğum süresine hiçbir grupta etki etmedi.

ÖZET

Amaç: Obstetrik denge gözetilerek farklı endikasyonlar nedeniyle gebelik sonlandırılmasının endike olduğu ve düşük servikal Bishop skoruna sahip olan hastalarda 40 ml ve 80 ml servikal olgunlaştırıcı çift balonlu kateter kullanarak hacim farkının servikal olgunlaşma üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metot: Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran tek fetüs gebeliği olan, verteks presentasyon, bishop skoru ≤ 5 puan olan 40 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. 40 gebe randomize edilerek, 20 gebede çift balonlu servikal olgunlaştırıcı kateter 40 ml diğer 20 gebede 80 ml izotonik ile şişirilerek servikal olgunlaştırma ve dilatasyon işlemi uygulanmıştır. Servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter attıktan hemen sonra oksitosin ile indüksiyon başlanmıştır. Her iki grupta da hacim farkının doğum süreleri bakımından etkileri değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için IBM SPSS statistics 18.0 programında uygun analiz yöntemleri kullanılmıştır.

Sonuçlar: Başlangıçta çalışmaya aldığımız ancak değişik nedenlerle sezeryan doğum endikasyonu alan hasta oranı % 28 oldu. Balon konduktan sonra doğuma kadar geçen süre 40 ml grubunda $15,98 \pm 5,26$ saat, 80 ml grubunda $19,18 \pm 9,81$ saat oldu ($p=0,301$). 40 ml de balon kalış süresi ortalama $7,73 \pm 3,14$ saat iken 80 ml grubunda $11,20 \pm 6,09$ saat oldu ($p=0,063$). Balon konduktan sonra amniyon geliş süreleri 40 ml'de $11,14 \pm 3,92$ saat; 80 ml'de $15,32 \pm 8,01$ saat oldu ve balon attıktan sonra spontan amniyon geliş süreleri 40 ml'de $3,94 \pm 3,12$ saat iken 80 ml'de $4,21 \pm 3,26$ saat oldu. Balon attıktan hemen sonra başlanan indüksiyon süreleri 40 ml de $7,87 \pm 5,21$ saat, 80 ml grubunda $7,65 \pm 5,36$ saat oldu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük ($p=0,916$). Bishop skor artışı 40 ml grubunda $3,75 \pm 1,52$; 80 ml grubunda $5,10 \pm 1,29$ oldu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,009$). 80 ml grubunda servikal uzunluk arttıkça balon kalış süresi uzadığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ancak 40 ml grubunda anlamsız olduğu görüldü. Ancak buna rağmen servikal uzunluk gruplar arasında indüksiyon süresini etkilemedi.

Tartışma: Servikal olgunlaştırıcı yöntemlerden biri olan çift balon kateter güvenli ve etkin bir yöntem gibi durmaktadır. Detaylı muayenelerle uygun hastalarda uygulanması halinde sonuçları olumlu olabilmektedir. Doğum süresi istatistiksel olarak anlamsız olsa da 40 ml grubunda daha kısa olarak bulundu. Bishop skorlarındaki artış her iki grupta da anlamlı olmasına rağmen 80 ml grubu lehine daha yüksek çıktı.

Olgunlaştırıcı çift balon kateterin mekanik etkisine ilaveten servikse yapmış olduğu çift yönlü basınç ve yabancı cisim reaksiyonu nedeniyle oluşturduğu enflamasyon, bu cihazın şimdilik bildiğimiz etki mekanizmalarını oluşturmaktadır.

40 ml balonun istatistiksel olarak anlamsız olsa da daha kısa süre kalması, amniyonun daha kısa sürede gelmesi, balon konduktan sonra doğuma kadar geçen sürenin daha kısa olması ayrıca Bishop skorları arasındaki farkın her iki grupta da anlamlı olması, indüksiyon süreleri arasında farkın olmaması 40 ml'nin doğumda daha etkin olduğunu düşünmemize neden oldu. Bishop skorlarının 80 ml'de daha fazla artması ancak doğum hızının 40 ml'de daha olumlu olması belki de daha düşük hacimle başlanıp belli aralıklarla balon hacminin artırılmasının daha etkili olabileceği izlemine uyandırmaktadır.

Anahtar sözcükler: Servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter, Servikal olgunlaşma, Doğum indüksiyonu

SUMMARY

Objective: We aimed to investigate the effect of volume difference on cervical maturation using a 40 ml and 80 ml cervical ripening double balloon catheter in patients with low cervical Bishop score, with an indication of termination of pregnancy due to obstetric balance and for different indications.

Material and Method: 40 pregnant women with single fetus, vertex presentation and bishop score of ≤ 5 were included in the study. Forty pregnant women were randomized to receive a cervical maturation and dilatation procedure in 20 pregnant women by inflating the cervical ripening catheter with double balloon in 40 ml and the other 20 pregnant with 80 ml. Immediately after discarding cervical maturing balloon catheter, induction with oxytocin was started. In both groups, the effects of volume difference on the duration of delivery were evaluated. For statistical analysis, appropriate analysis methods were used in IBM SPSS statistics 18.0 program.

Results: The rate of the patients who were included in the study but performed caesarean section for different reasons was 28%. After insertion of the balloon, the time passed until the birth was 15.98 ± 5.26 hours in 40 ml group and 19.18 ± 9.81 hours in 80 ml group ($P = 0.301$). The mean duration of balloon survival in 40 ml was 7.73 ± 3.14 hours and it was 11.20 ± 6.09 hours in 80 ml group ($p = 0.063$). The period for amniotic fluid flow after the insertion of balloon were 11.14 ± 3.92 hours in 40 ml and 15.32 ± 8.01 hours in 80 ml before the expulsion and 3.94 ± 3.12 hours in 40 ml and 4.21 ± 3.26 hours in 80 ml after the expulsion. The induction period which started immediately after the balloon expulsion was 7.87 ± 5.21 hours in 40 ml and 7.65 ± 5.36 hours in 80 ml group and there was no statistically significant difference between them ($p = 0.916$). Bishop score increase was 3.75 ± 1.52 in 40 ml group; It was 5.10 ± 1.29 in 80 ml group and it was found to be statistically significant ($p = 0.009$). In the 80 ml group; as the cervical length increased, the duration of balloon prolonged and it was statistically significant but not in the 40 ml

group. However, cervical length did not affect the duration of induction between groups.

Discussion: The double balloon catheter which is one of the cervical maturation methods, seems to be a safe and effective method. The results are assuring if applied in patients with appropriate conditions. Although the duration of labor was statistically insignificant, it was found to be shorter in 40 ml group. The increase in Bishop scores was significant in both groups, but higher in favor of 80 ml group.

In addition to the mechanical effect of the cervical ripening balloon catheter, the inflammation caused by the bi-directional pressure and foreign body reaction to the cervix constitutes the mechanisms of action we know for the time.

Although the 40 ml balloon was statistically insignificant, the expulsion time was shorter, the amnion fluid arrival time was shorter, the time between the balloon and the birth time was shorter, and the difference between Bishop scores was significant in both groups as it made us think that it was more effective at birth. Bishop scores increases more in 80 ml group, but the rate of birth is more positive in 40 ml, perhaps starting with lower volume and increasing the balloon volume at certain intervals may be more effective monitoring.

Keywords: Cervical ripening double balloon catheter, Cervical maturation, Induction of labor.

6. KAYNAKLAR

1. Martin, J.A., et al., *Births: final data for 2015*. 2017.
2. Gelber, S. and A. Sciscione, *Mechanical methods of cervical ripening and labor induction*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2006. **49** (3): p. 642-657.
3. Danforth, D., et al., *The effect of pregnancy and labor on the human cervix: changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1974. **120** (5): p. 641-651.
4. Stys, S.J., W.H. Clewell, and G. Meschia, *Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1978. **130** (4): p. 414-418.
5. Lindgren, L., *The influence of uterine motility upon cervical dilatation in labor*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1973. **117** (4): p. 530-536.
6. ACOG Practice Bulletin. **114 (2, Part 1)** (107): p. 386-397.
7. Bishop, E.H., *Pelvic scoring for elective induction*. *Obstetrics & Gynecology*, 1964. **24** (2): p. 266-268.
8. Jozwiak, M., et al., *Mechanical methods for induction of labour*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **3** (03).
9. Jozwiak, M., et al., *Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2011. **378** (9809): p. 2095-2103.
10. Zanini, A., et al., *Pre-induction cervical ripening with prostaglandin E2 gel: intracervical versus intravaginal route*. *Obstetrics and gynecology*, 1990. **76** (4): p. 681-683.
11. Norman, M., G. Ekman, and A. Malmström, *Prostaglandin E2-induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism*. *Obstetrics and gynecology*, 1993. **82** (6): p. 1013-1020.

12. Karaman, A., et al., *Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intraamniotik hipertonic NaCl solusyonu ile yapılan karşılaştırılmalı bir çalışma*. Jinekolojik ve Obstetrik dergisi, 1992. **6**: p. 148-53.
13. Norman, M., G. Ekman, and A. Malmström, *Changed proteoglycan metabolism in human cervix immediately after spontaneous vaginal delivery*. Obstetrics and gynecology, 1993. **81** (2): p. 217-223.
14. Calder, A.A., *The human cervix in pregnancy: a clinical perspective*. The Cervix in Pregnancy and Labour, 1981: p. 103-122.
15. Huszar, G., *Cellular regulation of myometrial contractility and essentials of tocolytic therapy*. The physiology and biochemistry of the uterus in pregnancy and labor, 1986: p. 107-126.
16. Bygdeman, M., G. Berger, and L.G. Keith, *Prostaglandins and their inhibitors in clinical obstetrics and gynaecology*. 2012: Springer Science & Business Media.
17. Uldbjerg, N., U. Ulmsten, and G. Ekman, *The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry*. Clinical obstetrics and gynecology, 1983. **26** (1): p. 14-26.
18. Wallenburg, H., *Human labour*. Perinatal medicine. Butterworth, London, 1983: p. 1-22.
19. Bloom, W. and D.W. Fawcett, *AJ textbook of histology*. 1968.
20. Liggins, G., *The cervix in pregnancy and labor, clinical and biochemical investigation*. Edinburgh. Cuurchill Livingrtone, 1981: p. 1-9.
21. Rorie, D.K. and M. Newton, *Histologic and chemical studies of the smooth muscle in the human cervix and uterus*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1967. **99** (4): p. 466-469.
22. Danforth, D., J. Buckingham, and J. Roddick, *Connective tissue changes incident to cervical effacement*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1960. **80** (5): p. 939-945.

23. Minamoto, T., et al., *Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1987. **156** (1): p. 138-144.
24. Conrad, J.T. and K. Ueland, *The stretch modulus of human cervical tissue in spontaneous, oxytocin-induced, and prostaglandin E2-induced labor*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1979. **133** (1): p. 11-14.
25. Kischer, C.W., et al., *Ultrastructural changes in the architecture of collagen in the human cervix treated with urea*. The American journal of pathology, 1980. **99** (3): p. 525.
26. Scott, J.E. and C.R. Orford, *Dermatan sulphate-rich proteoglycan associates with rat tail-tendon collagen at the d band in the gap region*. Biochemical Journal, 1981. **197** (1): p. 213-216.
27. Uldbjerg, N., et al., *Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1983. **147** (6): p. 662-666.
28. Von Maillot, K., et al., *Changes in the glycosaminoglycans distribution pattern in the human uterine cervix during pregnancy and labor*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1979. **135** (4): p. 503-506.
29. Golichowski, A., *Cervical stroma interstitial polysaccharide metabolism in pregnancy, in Dilatation of the uterine cervix: connective tissue biology and clinical management*. 1980, Raven Press, New York. p. 99-112.
30. ÖBrink, B., *A study of the interactions between monomeric tropocollagen and glycosaminoglycans*. European journal of biochemistry, 1973. **33** (2): p. 387-400.
31. Uldbjerg, N., et al., *Isolation and characterization of dermatan sulphate proteoglycan from human uterine cervix*. Biochemical Journal, 1983. **209** (2): p. 497-503.
32. Liggins, G. *Ripening of the cervix*. in *Seminars in perinatology*. 1978.
33. Leppert, P.C., et al., *Decreased elastic fibers and desmosine content in incompetent cervix*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1987. **157** (5): p. 1134-1139.

34. Leppert, P.C., J.M. Cerreta, and I. Mandl, *Orientation of elastic fibers in the human cervix*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1986. **155** (1): p. 219-224.
35. Huszar, G. and F. Naftolin, *The myometrial and uterine cervix in normal and preterm labor*. New England Journal of Medicine, 1984. **311** (9): p. 571-581.
36. Fosang, A.J., et al., *Pregnancy-related changes in the connective tissue of the ovine cervix*. Biology of reproduction, 1984. **30** (5): p. 1223-1235.
37. 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.
38. Bernal, A.L. and S. Watson, *Cellular endocrinology*, in *Prostaglandins and the Uterus*. 1992, Springer. p. 213-235.
39. Hibbs, M.S. and G.P. Stricklin, *Biochemistry and Physiology of Mammalian Collagenases*, in *Collagen*. 2018, CRC Press. p. 187-206.
40. Ito, A., et al., *The change in solubility of type I collagen in human uterine cervix in pregnancy at term*. Biochemical medicine, 1979. **21** (3): p. 262-270.
41. RAJABI, M.R., et al., *Immunochemical and immunohistochemical evidence of estrogen-mediated collagenolysis as a mechanism of cervical dilatation in the guinea pig at parturition*. Endocrinology, 1991. **128** (1): p. 371-378.
42. EKMAN, G., et al., *Cervical Collagen: An Important Regulator of Cervical Function in Term Labor*. Obstetrics & Gynecology, 1986. **67** (5): p. 633-636.
43. Rajabi, M., D.D. Dean, and J.F. WOESSNER JR, *Serum Collagenase Activity in Pregnant, Parturient, and Postpartum Women a*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1985. **460** (1): p. 492-493.
44. Osmers, R., et al., *Collagenase activity in the cervix of non-pregnant and pregnant women*. Archives of gynecology and obstetrics, 1990. **248** (2): p. 75-80.
45. Rajabi, M.R., et al., *Elevated tissue levels of collagenase during dilation of uterine cervix in human parturition*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1988. **159** (4): p. 971-976.

46. Junqueira, L., et al., *Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1980. **138** (3): p. 273-281.
47. Kleissl, H., et al., *Collagen changes in the human uterine cervix at parturition*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1978. **130** (7): p. 748-753.
48. Cabrol, D., et al., *Variations in the distribution of glycosaminoglycans in the uterine cervix of the pregnant woman*. European Journal of Obstetrics & Gynecology, 1980. **10** (5): p. 281-287.
49. Stys, S., et al., *Hormonal effects on cervical compliance in sheep*, in *Dilatation of the Uterine Cervix*. 1980, Raven Press New York. p. 147-156.
50. Ledger, W., et al., *Increase in cervical extensibility during labor induced after isolation of the cervix from the uterus in pregnant ewes*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1985. **151** (3): p. 397-402.
51. Golichowski, A.M., S. King, and K. Mascaro, *Pregnancy-related changes in rat cervical glycosaminoglycans*. Biochemical Journal, 1980. **192** (1): p. 1-8.
52. Bryman, I., A. Norström, and B. Lindblom, *Influence of prostaglandins and adrenoceptor agonists on contractile activity in the human cervix at term*. Obstetrics and gynecology, 1986. **67** (4): p. 574-578.
53. Ellwood, D., et al., *The in vitro production of prostanoids by the human cervix during pregnancy: preliminary observations*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1980. **87** (3): p. 210-214.
54. Calder, A., *Pharmacological management of the unripe cervix in the human*, in *Dilatation of the uterine cervix*. 1980, Raven Press, New York. p. 317-333.
55. Crankshaw, D., et al., *Receptors for E type prostaglandins in the plasma membrane of nonpregnant human myometrial*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1979. **198** (1): p. 70-77.
56. Greer, I., *Cervical ripening*, in *Prostaglandins and the Uterus*. 1992, Springer. p. 191-209.

57. Szalay, S., P. Husslein, and W. Grunberger, *LOCAL APPLICATION OF PROSTAGLANDIN-E2 (PGE2) AND ITS INFLUENCE ON COLLAGENOLYTIC ACTIVITY OF CERVICAL TISSUE*. SINGAPORE JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY, 1981. **12** (1): p. 15-19.
58. Ding, J., S. Granberg, and A. Norström, *Clinical effects and cervical tissue changes after treatment with 16, 16 dimethyl-trans Δ^2 PGE1 methylester in the first trimester*. Prostaglandins, 1990. **39** (3): p. 281-285.
59. RAJABI, M., S. Solomon, and A.R. POOLE, *Hormonal regulation of interstitial collagenase in the uterine cervix of the pregnant guinea pig*. Endocrinology, 1991. **128** (2): p. 863-871.
60. Goshowaki, H., A. Ito, and Y. Mori, *Effect of prostaglandins on the production of collagenase by rabbit uterine cervical fibroblasts*. Prostaglandins, 1988. **36** (1): p. 107-114.
61. Ellwood, D.A., et al., *Prostanoids, collagenase and cervical softening in the sheep. The cervix in pregnancy and labour*, 1981: p. 57-73.
62. Uldbjerg, N., et al., *Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin E2*. Gynecologic and obstetric investigation, 1983. **15** (5): p. 291-299.
63. Rath, W., et al., *The role of collagenases and proteases in prostaglandin-induced cervical ripening*. Prostaglandins, 1987. **34** (1): p. 119-127.
64. Embrey, M.P., *Regular Review: Prostaglandins In Human Reproduction*. British Medical Journal (Clinical Research Edition), 1981. **283** (6306): p. 1563-1566.
65. Hillier, K. and R. Wallis, *Prostaglandins, steroids and the human cervix. The cervix in pregnancy and labour*, 1981: p. 144-162.
66. Conrad, J.T. and K. Ueland, *Reduction of the stretch modulus of human cervical tissue by prostaglandin E2*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1976. **126** (2): p. 218-223.
67. Christensen, N. and M. Bygdeman, *The effect of prostaglandins on the bioconversion of arachidonic acid in cervical tissue in early human pregnancy*. Prostaglandins, 1985. **29** (2): p. 291-302.

68. Christensen, N., et al., *Bioconversion of arachidonic acid in human pregnant uterine cervix*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1985. **64** (3): p. 259-265.
69. Liggins, G., *Adrenocortical-related maturational events in the fetus*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1976. **126** (7): p. 931-941.
70. Ito, A., et al., *The role of leukocyte factors on uterine cervical ripening and dilation*. Biology of reproduction, 1987. **37** (3): p. 511-517.
71. Uldbjerg, N., et al., *Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin E, in pregnancy*. The Lancet, 1981. **317** (8214): p. 267-268.
72. Cabrol, D., et al., *Prostaglandin E2-induced changes in the distribution of glycosaminoglycans in the isolated rat uterine cervix*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1987. **26** (4): p. 359-365.
73. Norström, A., *Acute Effects of Prostaglandins on the Biosynthesis of Connective Tissue Constituents in the Non-Pregnant Human Cervix Uteri*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1984. **63** (2): p. 169-173.
74. Norström, A., et al., *Effects of 9-deoxo-16, 16-dimethyl-9-methylene PGE2 on muscle contractile activity and collagen synthesis in the human cervix*. Prostaglandins, 1985. **29** (3): p. 337-346.
75. Murota, S.-I., M. Abe, and K. Otsuka, *Stimulatory effect of prostaglandins on the production of hexosamine-containing substance by cultured fibroblasts (3) induction of hyaluronic acid synthetase by prostaglandin F2 α* . Prostaglandins, 1977. **14** (5): p. 983-991.
76. Gordon, A. and A. Calder, *Oestradiol applied locally to ripen the unfavourable cervix*. The Lancet, 1977. **310** (8052): p. 1319-1321.
77. Fitzpatrick, R. and H. Dobson, *Softening of the ovine cervix at parturition*, in *The Cervix in Pregnancy and Labour: Clinical and Biochemical Investigations*. 1981, Churchill Livingstone, Edinburgh. p. 40-56.
78. von Maillot, K., et al., *Relaxin and cervical dilatation during parturition (author's transl)*. Archiv fur Gynakologie, 1977. **223** (4): p. 323.

79. McMurtry, J., G. Floersheim, and G.D. Bryant-Greenwood, *Characterization of the binding of 125I-labelled succinylated porcine relaxin to human and mouse fibroblasts*. Journal of reproduction and fertility, 1980. **58** (1): p. 43-49.
80. Martin, A., et al., *Enzymatic screening of human uterine cervical biopsies in nonpregnant and pregnant women at parturition*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1983. **145** (1): p. 44-50.
81. Woessner, J., *Total, latent and active collagenase during the course of post-partum involution of the rat uterus. Effect of oestradiol*. Biochemical Journal, 1979. **180** (1): p. 95-102.
82. Woolley, D.E. *Human Collagenases: Comparative and Immunolocalization Studies*. in *Ciba Foundation Symposium 75-Protein Degradation in Health and Disease*. 1980. Wiley Online Library.
83. Granström, L., et al., *Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1989. **96** (10): p. 1198-1202.
84. Burkman, R.T., et al., *Intra-amniotic urea and prostaglandin F_{2α} for midtrimester abortion: A modified regimen*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1976. **126** (3): p. 328-333.
85. Tejuja, S., et al., *Indian experience with a single long-acting vaginal suppository for the termination of pregnancies*. Contraception, 1979. **19** (2): p. 191-196.
86. Fitzpatrick, R. *Changes in cervical function at parturition*. in *Annales de Recherches Vétérinaires*. 1977.
87. Theobald, P., et al., *Histological and electron-microscopic examinations of collagenous connective tissue of the non-pregnant cervix, the pregnant cervix, and the pregnant prostaglandin-treated cervix*. Archives of gynecology, 1982. **231** (3): p. 241-245.
88. Forman, A., et al., *Evidence for a local effect of intracervical prostaglandin E₂-gel*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1982. **143** (7): p. 756-760.

89. Szlachter, N., et al., *Myometrial inhibiting activity of relaxin-containing extracts of human corpora lutea of pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1980. **136** (5): p. 584-586.
90. NORSTRÖM, A., et al., *Inhibitory action of relaxin on human cervical smooth muscle*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1984. **59** (3): p. 379-382.
91. Maclennan, A., et al., *Ripening of the human cervix and induction of labour with purified porcine relaxin*. The Lancet, 1980. **315** (8162): p. 220-223.
92. Sasaki, K., et al., *Cervical ripening with dehydroepiandrosterone sulphate*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1982. **89** (3): p. 195-198.
93. Zuidema, L.J., et al., *Hormones and cervical ripening: dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, estriol, and progesterone*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1986. **155** (6): p. 1252-1254.
94. Williams, J.K., et al., *The sequential use of estradiol and prostaglandin E2 topical gels for cervical ripening in high-risk term pregnancies requiring induction of labor*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1988. **158** (1): p. 55-58.
95. Harris, B.A., et al., *The Unfavorable Cervix in Prolonged Pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 1983. **62** (2): p. 171-174.
96. Lange, A.P., et al., *Prelabor Evaluation of Inducibility*. Obstetrics & Gynecology, 1982. **60** (2): p. 137-147.
97. ALEXANDROVA, M. and M.S. SOLOFF, *Oxytocin receptors and parturition. I. Control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrial at term*. Endocrinology, 1980. **106** (3): p. 730-735.
98. Casey, M.L., S.I. Cutrer, and M.D. Mitchell, *Origin of prostanoids in human amniotic fluid: the fetal kidney as a source of amniotic fluid prostanoids*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1983. **147** (5): p. 547-551.
99. Fuchs, A.-r., et al., *Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor*. Science, 1982. **215** (4538): p. 1396-1398.

100. Hanssens, M., et al., *Changes in plasma steroid hormones during treatment of preterm labour with ritodrine-HCl*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1983. **90** (9): p. 847-853.
101. Csapo, A. and J. Herczeg, *Arrest of premature labor by isoxsuprine*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1977. **129** (5): p. 482-491.
102. Calder, A., *The management of the unripe cervix*. Human parturition, 1979.
103. 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.
104. Bishop, E.H., *Elective induction of labor*. Obstetrics & Gynecology, 1955. **5** (4): p. 519-527.
105. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG practice bulletin no. 107: induction of labor*. Obstet Gynecol, 2009. **114**: p. 386-397.
106. 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.
107. 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.
108. Johnson, D.P., N.R. Davis, and A.J. Brown, *Risk of cesarean delivery after induction at term in nulliparous women with an unfavorable cervix*. American journal of obstetrics and gynecology, 2003. **188** (6): p. 1565-1572.
109. Laughon, S.K., et al., *Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery*. Obstetrics and gynecology, 2011. **117** (4): p. 805.
110. Cunningham F.G., G.N.F., Leveno, K.J., et al., *Williams Obstetrics*. 21th ed. Nobel Tip Kitabevi, 2005: p. s:40, 267-72, 470-81, 872.
111. Friedman, E., et al., *Relation Of Prelabor Evaluation To Inducibility And The Course Of Labor*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1967. **22** (2): p. 238-241.

112. Fuentes, A. and M. Williams, *Cervical assessment*. Clinical obstetrics and gynecology, 1995. **38** (2): p. 224-231.
113. RF, H., *Assessment of factors constituting an" inducibility profile."*. Obstetrics and Gynecology, 1977. **49** (3): p. 270-274.
114. Fields, H., *Induction of labor: readiness for induction*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1966. **95** (3): p. 426-429.
115. Burnett, J.E., *Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor*. Obstetrics & Gynecology, 1966. **28** (4): p. 479-483.
116. Lange, A.P., et al., *Prelabor evaluation of inducibility*. Obstetrics and gynecology, 1982. **60** (2): p. 137-147.
117. Wing, D.A. and C.A.L. Gaffaney, *Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction*. Clinical obstetrics and gynecology, 2006. **49** (3): p. 627-641.
118. Rayburn, W.F., *Preinduction cervical ripening: basis and methods of current practice*. Obstetrical & gynecological survey, 2002. **57** (10): p. 683-692.
119. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Induction of labor ACOG Practice Bulletin no. 10*. Washington DC: ACOG, 1999.
120. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries*. Obstetrics and gynecology, 2013. **121** (4): p. 911.
121. Beebe, L.A., et al., *Indications for labor induction. Differences between university and community hospitals*. The Journal of reproductive medicine, 2000. **45** (6): p. 469-475.
122. Coonrod, D.V., R.C. Bay, and G.Y. Kishi, *The epidemiology of labor induction: Arizona, 1997*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182** (6): p. 1355-1362.
123. Christensen, F.C., et al., *Randomized trial of concurrent oxytocin with a sustained-release dinoprostone vaginal insert for labor induction at term*. American journal of obstetrics and gynecology, 2002. **186** (1): p. 61-65.

124. Cammu, H., et al., *Outcome after elective labor induction in nulliparous women: a matched cohort study*. American journal of obstetrics and gynecology, 2002. **186** (2): p. 240-244.
125. Ehrenthal, D., X. Jiang, and D. Strobino, *Labor Induction and the Risk of a Cesarean Delivery Among Nulliparous Women at Term*. Obstetric Anesthesia Digest, 2011. **31** (3): p. 162.
126. Laughon, S.K., et al., *Induction of labor in a contemporary obstetric cohort*. American journal of obstetrics and gynecology, 2012. **206** (6): p. 486. e1-486. e9.
127. Benedetti, T.J., L. Cawthon, and J. Thompson, *Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation*. Obstetrics & Gynecology, 2012. **119** (3): p. 656-657.
128. 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.
129. Riskin-Mashiah, S. and I. Wilkins, *Cervical ripening*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 1999. **26** (2): p. 243-257.
130. Benrubi, G.I., *Labor induction: historic perspectives*. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. **43** (3): p. 429-432.
131. Speert, H., *Obstetrics and Gynecology in America: A history*. 1980. Baltimore, Waverly Press.
132. Muhlstein, C., L. Moukengue, and G. Lutringer, *Le travail induit: historique*. Revue française de gynécologie et d'obstétrique, 1986. **81** (10): p. 507-508.
133. Adair, C.D., *Nonpharmacologic approaches to cervical priming and labor induction*. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. **43** (3): p. 447-454.
134. Hadi, H., *Cervical ripening and labor induction: clinical guidelines*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. **43** (3): p. 524-536.
135. Kavanagh, J., A.J. Kelly, and J. Thomas, *Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001 (2).

136. 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.
137. Boulvain, M., C. Stan, and O. Irion, *Membrane sweeping for induction of labour*. The Cochrane database of systematic reviews, 2001 (2): p. CD000451-CD000451.
138. Husslein, P., et al., *Oxytocin and the initiation of human parturition: IV. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 α during induction of labor by artificial rupture of the membranes*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1983. **147** (5): p. 503-507.
139. Landesman, S.H., et al., *Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child*. New England Journal of Medicine, 1996. **334** (25): p. 1617-1623.
140. Fraser, W.D., et al., *WITHDRAWN: Amniotomy for shortening spontaneous labour*. The Cochrane database of systematic reviews, 2006 (3): p. CD000015-CD000015.
141. Heinemann, J., et al., *Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199** (2): p. 177-188.
142. Keirse, M.J., et al., *Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor*. Prostaglandins, 1983. **25** (5): p. 671-682.
143. Krammer, J., et al., *Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods*. Obstetrics & Gynecology, 1995. **85** (4): p. 614-618.
144. Martin H. Johnson, E.R.t.e.B.P.
145. 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.
146. 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 and gynecology, 2004. **191** (5): p. 1632-1636.

147. 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.
148. 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 and gynecology*, 2013. **209** (3): p. 272. e1-272. e7.
149. Cromi, A., et al., *Is transcervical Foley catheter actually slower than prostaglandins in ripening the cervix? A randomized study*. *American Journal of obstetrics and gynecology*, 2011. **204** (4): p. 338. e1-338. e7.
150. Grobman, W., *Techniques for ripening the unfavorable cervix prior to induction*. In *Up To Date Obstetric Medicine/ available at 'www.uptodate.com'*, Aug 2018..
151. 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.
152. Schoen, C.N., et al., *Increased single-balloon Foley catheter volume for induction of labor and time to delivery: a systematic review and meta-analysis*. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2018. **97** (9): p. 1051-1060.
153. 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 and gynecology*, 1996. **175** (1): p. 145-149.
154. Alfirovic, Z., A.J. Kelly, and T. Dowswell, *Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2009 (4): p. CD003246.
155. Krejčí, I., et al., *Pharmacology of oxytocin- (1-6)-hexapeptide amide, vasopressin- (1-6)-hexapeptide amide and their deamino analogues*. *European journal of pharmacology*, 1973. **24** (2): p. 179-182.
156. Katzung, B.G., S.B. Masters, and A.J. Trevor, *Basic and Clinical Pharmacology (LANGE Basic Science)*. 2012: McGraw-Hill Education.

157. Seitchik, J., et al., *Oxytocin augmentation of dysfunctional labor: IV. Oxytocin pharmacokinetics*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1984. **150** (3): p. 225-228.
158. Caldeyro-Barcia, R. and J. Sereno, *The response of the human uterus to oxytocin throughout pregnancy*. Oxytocin, 1961: p. 177-2.
159. Fuchs, A.-R., et al., *Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition*. American journal of obstetrics and gynecology, 1984. **150** (6): p. 734-741.
160. Thornton, S., J.M. Davison, and P.H. Baylis, *Plasma oxytocin during the first and second stages of spontaneous human labour*. Acta endocrinologica, 1992. **126** (5): p. 425-429.
161. Dowswell, T., et al., *Different methods for the induction of labour in outpatient settings*. The Cochrane database of systematic reviews, 2010 (8): p. CD007701.
162. Fritz M. A., S.L., t.E. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, and L.W. Wilkins, 2010.
163. Sokol, R., B. Brindley, and M. Dombrowski, *Practical diagnosis and management of abnormal labor*. Danforth's Obstetrics and Gynaecology. Philadelphia: SB Lippincott Company, 1990: p. 585-638.
164. Biswas, M. and S.D. Craigo, *The course and conduct of normal labor and delivery*, in *Obstetrics and Gynecology*. 1994, Appleton & Lange, Norwalk, CT. p. 222-223.
165. Cunningham F.G., G.N.F., Leveno, K.J., et al., *Williams Obstetrics*. 21th ed. Nobel Tip Kitabevi, 2005.
166. Hirst, J.J., et al., *Plasma oxytocin and nocturnal uterine activity: maternal but not fetal concentrations increase progressively during late pregnancy and delivery in rhesus monkeys*. American journal of obstetrics and gynecology, 1993. **169** (2): p. 415-422.
167. Satin, A.J., et al., *Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1992. **166** (4): p. 1260-1261.
168. of, A.C.o.O.a.G.I. and labor ACOG Practice Bulletin no. 10. Washington DC: ACOG.

169. Patka, J.H., A.E. Lodolce, and A.K. Johnston, *High-versus low-dose oxytocin for augmentation or induction of labor*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005. **39** (1): p. 95-101.
170. Satin, A.J., et al., *High-versus low-dose oxytocin for labor stimulation*. *Obstetrics and gynecology*, 1992. **80** (1): p. 111-116.
171. 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.
172. *ACOG technical bulletin. Dystocia and the augmentation of labor. Number 218--December 1995 (replaces no. 137, December 1989, and no. 157, July 1991). American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996. **53** (1): p. 73-80.
173. Keirse, M.J., *Natural prostaglandins for induction of labor and preinduction cervical ripening*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2006. **49** (3): p. 609-626.
174. Keirse, M., *Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience*. 1993.
175. 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 and gynecology*, 2010. **203** (5): p. 418-429.
176. 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.
177. Rayburn, W., et al., *A model for investigating microscopic changes induced by prostaglandin E2 in the term cervix*. *Journal of Maternal-Fetal Investigation*, 1994. **4** (3): p. 137-140.
178. Romanelli, M., et al., *Pharmacological induction of labour: benefits and risks*. *Minerva ginecologica*, 2007. **59** (4): p. 347-355.
179. Leszczyńska-Gorzela, B., M. Laskowska, and J. Oleszczuk, *Comparative analysis of the effectiveness of misoprostol and prostaglandin E2 in the preinduction and induction of labor*. *Medical Science Monitor*, 2001. **7** (5): p. PI1023-PI1028.

180. Nahum, G.G., H. Stanislaw, and B.J. Huffaker, *Fetal weight gain at term: linear with minimal dependence on maternal obesity*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1995. **172** (5): p. 1387-1394.
181. Witter, F.R., *Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical ripening*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. **43** (3): p. 469-474.
182. Heuser, C.C., et al., *Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings*. American journal of obstetrics and gynecology, 2013. **209** (1): p. 32. e1-32. e6.
183. Wing, D.A., G. Ortiz-Omphroy, and R.H. Paul, *A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction*. American journal of obstetrics and gynecology, 1997. **177** (3): p. 612-618.
184. 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.
185. 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 & Gynecology, 1992. **166** (3): p. 830-834.
186. Bond, G.R. and A. Van Zee, *Overdosage of misoprostol in pregnancy*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1994. **171** (2): p. 561-562.
187. Witter, F.R. and B.M. Mercer, *Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term*. Journal of Maternal-Fetal Medicine, 1996. **5** (2): p. 64-69.
188. Danielsson, K.G., et al., *Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility*. Obstetrics & gynecology, 1999. **93** (2): p. 275-280.
189. Aronsson, A., M. Bygdeman, and K. Gemzell-Danielsson, *Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration*. Human reproduction, 2004. **19** (1): p. 81-84.

190. Ramsey, P.S., et al., *Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182** (6): p. 1616-1619.
191. Gunalp, S. and I. Bildirici, *The effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of labor*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2000. **79** (4): p. 283-285.
192. Ngai, S.W., et al., *Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term*. Obstetrics & Gynecology, 1996. **87** (6): p. 923-926.
193. 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.
194. Organization, W.H., *Unedited report of the 18th Expert Committee on the selection and use of essential medicines; March 21–25 2011. Accra, Ghana*.
195. Hapangama, D. and J.P. Neilson, *Mifepristone for induction of labour*. The Cochrane database of systematic reviews, 2009 (3): p. CD002865.
196. Thomas, J., A.J. Kelly, and J. Kavanagh, *Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001 (4).
197. Kossmann, J., H. Bard, and W. Gibb, *Characterization of specific steroid binding in human amnion at term*. Biology of reproduction, 1982. **27** (2): p. 320-326.
198. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2005: lippincott Williams & wilkins.
199. Kavanagh, J., A.J. Kelly, and J. Thomas, *Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006 (2).
200. Kelly, A.J., J. Kavanagh, and J. Thomas, *Relaxin for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001 (2).
201. Xenakis, E.M.-J., et al., *Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix*. Obstetrics & Gynecology, 1997. **90** (2): p. 235-239.

202. Lin, M.G. and D.J. Rouse, *What is a failed labor induction?* Clinical obstetrics and gynecology, 2006. **49** (3): p. 585-593.
203. Gordon A and Calder AA: Cervical ripening. Br J Hosp Med. 30, -, 1983.
204. Caughey, A.B. and T.J. Musci, *Complications of term pregnancies beyond 37 weeks of gestation.* Obstetrics & Gynecology, 2004. **103** (1): p. 57-62.
205. Embrey, M. and B. Mollison, *The unfavourable cervix and induction of labour using a cervical balloon.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1967. **74** (1): p. 44-48.
206. Jagani, N., et al., *Role of the cervix in the induction of labor.* Obstetrics and gynecology, 1982. **59** (1): p. 21-26.
207. 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.
208. Thiery, M., *Preinduction cervical ripening.* Obstetrics and gynecology annual, 1983. **12**: p. 103-46.
209. Friedman, E.A. and M.R. Sachtleben, *Effect of oxytocin and oral prostaglandin E2 on uterine contractility and fetal heart rate patterns.* American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1978. **130** (4): p. 403-407.
210. Kelly, A.J., et al., *Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term.* Cochrane database of systematic reviews, 2009 (4).
211. Monitoring, I.F.H.R., *nomenclature, interpretation, and general management principles.* ACOG Practice Bulletin No. 106. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol, 2009. **114**: p. 192-202.
212. Lyndrup, J., et al., *Induction of labour by balloon catheter with extra-amniotic saline infusion (BCEAS): a randomised comparison with PGE2 vaginal pessaries.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1994. **53** (3): p. 189-197.

213. Manbe, Y., A. Manabe, and A. Takahashi, *F prostaglandin levels in amniotic fluid during balloon-induced cervical softening and labor at term*. Prostaglandins, 1982. **23** (2): p. 247-256.
214. Lim, S., et al., *The effect of a Foley catheter balloon on cervical ripening*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2013. **33** (8): p. 830-838.
215. Ludmir, J. and H.M. Sehdev, *Anatomy and physiology of the uterine cervix*. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. **43** (3): p. 433-439.
216. Atad, J., et al., *Nonpharmaceutical ripening of the unfavorable cervix and induction of labor by a novel double balloon device*. Obstetrics and gynecology, 1991. **77** (1): p. 146-152.
217. Maslow, A.S. and A.L. Sweeny, *Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term*. Obstetrics & Gynecology, 2000. **95** (6): p. 917-922.
218. Caughey, A.B., et al., *Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labor*. Evidence report/technology assessment, 2009 (176): p. 1.
219. 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 and Gynecology, 1999. **180** (3): p. 628-633.
220. Mei-Dan, E., et al., *Comparison of two mechanical devices for cervical ripening: a prospective quasi-randomized trial*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012. **25** (6): p. 723-727.
221. Hoppe, K.K., et al., *30 mL Single-versus 80 mL double-balloon catheter for pre-induction cervical ripening: a randomized controlled trial*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. **29** (12): p. 1919-1925.
222. Gunn, G.C., D.R. Mishell, and D.G. Morton, *Premature rupture of the fetal membranes: a review*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1970. **106** (3): p. 469-483.
223. Seaward, P.G., et al., *International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term*. American journal of obstetrics and gynecology, 1997. **177** (5): p. 1024-1029.

224. Ezimokhai, M. and J. Nwabinehi, *The use of Foley's catheter in ripening the unfavourable cervix prior to induction of labour*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1980. **87** (4): p. 281-286.
225. Jozwiak, M., et al., *Mechanical methods for induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012 (3).
226. 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.
227. Kehl, S., C. Weiss, and W. Rath, *Balloon catheters for induction of labor at term after previous cesarean section: a systematic review*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016. **204**: p. 44-50.
228. Leiberman, J., et al., *The cervical balloon method for induction of labor*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1977. **56** (5): p. 499-503.
229. James, C., A. Peedicayil, and L. Seshadri, *Use of the Foley catheter as a cervical ripening agent prior to induction of labor*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1994. **47** (3): p. 229-232.
230. Yaron, Y., M. Kupferminc, and M. Peyser, *Ripening of the unfavourable cervix with extra-amniotic saline instillation*. Israel J Obstet Gynecol, 1992. **3**: p. 12.
231. Dede, H., et al., *Is dinoprostone safe? A report of three maternal deaths*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2010. **23** (6): p. 569-572.
232. Buccellato, C.A., C.S. Stika, and M.C. Frederiksen, *A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182** (5): p. 1039-1044.
233. Goldman, J.B. and T.R. Wigton, *A randomized comparison of extra-amniotic saline infusion and intracervical dinoprostone gel for cervical ripening*. Obstetrics & Gynecology, 1999. **93** (2): p. 271-274.
234. Kehl, S., et al., *Women's acceptance of a double-balloon device as an additional method for inducing labour*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. **168** (1): p. 30-35.

235. Ten Eikelder, M.L., B.W.J. Mol, and K. Bloemenkamp, *Progress of labor in women induced with misoprostol vs the Foley catheter*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2014. **210** (1): p. 91.
236. Rouse, D.J., *The misoprostol vaginal insert: déjà vu all over again*. 2013, LWW.
237. Wilkinson, C., P. Adelson, and D. Turnbull, *A comparison of inpatient with outpatient balloon catheter cervical ripening: a pilot randomized controlled trial*. BMC pregnancy and childbirth, 2015. **15** (1): p. 126.
238. Schoen, C.N., et al., *Increased single-balloon Foley catheter volume for induction of labor and time to delivery: a systematic review and meta-analysis*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2018.
239. Khotaba, S., et al., *Induction of labor in women with previous cesarean section using the double balloon device*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2001. **80** (11): p. 1041-1042.
240. Miller, T.D. and G. Davis, *Use of the Atad catheter for the induction of labour in women who have had a previous Caesarean section—a case series*. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology, 2005. **45** (4): p. 325-327.
241. Schoen, C.N., et al., *Intracervical Foley catheter with and without oxytocin for labor induction: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology, 2017. **129** (6): p. 1046-1053.
242. 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.
243. Suffecool, K., et al., *Labor induction in nulliparous women with an unfavorable cervix: double balloon catheter versus dinoprostone*. Journal of perinatal medicine, 2014. **42** (2): p. 213-218.
244. Cheuk, Q.K., et al., *Double balloon catheter for induction of labour in Chinese women with previous caesarean section: one-year experience and literature review*. Hong Kong Medical Journal, 2015.

245. 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.
246. Ware, V. and B.D. Raynor, *Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction.* American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182** (5): p. 1030-1032.
247. Rane, S., et al., *Models for the prediction of successful induction of labor based on pre-induction sonographic measurement of cervical length.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2005. **17** (5): p. 315-322.
248. Rane, S., et al., *The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2004. **24** (5): p. 538-549.
249. Ziadeh, S. and A. Yahaya, *Pregnancy outcome at age 40 and older.* Archives of gynecology and obstetrics, 2001. **265** (1): p. 30-33.