

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRİMİPAR VE MULTİPARLAR GEBELERDE
İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN DOUBLE BALON
KATETERİN SERVİKAL SİLİNME HIZINA OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem Ceren EKİCİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2020



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRİMİPAR VE MULTİPARLAR GEBELERDE
İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN DOUBLE BALON
KATETERİN SERVİKAL SİLİNME HIZINA OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem Ceren EKİCİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gizem Ceren Ekici' ye ait 'Primipar ve multiparlar gebelerde indüksiyon için kullanılan double balon kateterin servikal silinme hızına olan etkisinin değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

07.07.2020

Jüri Başkanı

Doç.Dr.Melih VELİPAŞAOĞLU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Nadi Keskin

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. İ.Özkan ALATAŞ

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Doç.Dr.Melih VELİPAŞAOĞLU'na, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof.Dr.Hüseyin Mete Tanır'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Dr. Öğretim Üyesi V. Yavuz TOKGÖZ'e, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Prof.Dr.Nadi KESKİN'e, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr.Bülent ÇAKMAK'a teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'na teşekkür ederim.

ÖZET

Ekici, G.C. Primipar ve multiparlar gebelerde indüksiyon için kullanılan double balon kateterin servikal silinme hızına olan etkisinin değerlendirilmesi. ESOĞÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Amaç: Doğum indüksiyonunda kullanılan yöntemlerden biri olan çift balon kateterin (Cook® servical ripening balloon, Bloomington, Indiana, USA) primipar ile multipar hasta gruplarındaki servikal kısıalma hızına olan etkisini araştırmak. **Gereç ve Yöntem:** Araştırmamız prospektif randomize bir çalışma olup Temmuz 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 37-42 gebelik haftaları arasında, fetal ya da maternal endikasyonlar dahilinde doğum indüksiyonuna karar verilen 46 hastada çift balon kateter kullanımı ile gerçekleştirildi. Hastalar iki grup şeklinde değerlendirildi. Birinci grup primipar hastalardan (n:23) ikinci grup multipar hastalardan (n:23) oluşmaktadır. Çift balon kateter spontan çıkana kadar her iki saatte bir servikal uzunluk transvajinal ultrasonografi ile ölçüldü. Çift balon kateter spontan çıkana kadar her iki gruptaki hastaların servikal kısıalma hızları primer sonuç olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Gruplar demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında benzer saptandı. Primipar hasta grubu ile multipar hasta grubunda servikal kısıalma hızları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (primipar ve multipar hasta grubunda sırasıyla; 0.19 ± 0.21 cm/saat ve 0.26 ± 0.21 cm/saat; $p=0.287$). Primipar hasta grubunda sezaryen oranları istatistiksel açıdan multipar hasta grubundan fazla bulundu (%69.6 vs %21.7; $p=0.004$). **Sonuç:** Doğum indüksiyonunda çift balon kateterin primipar ve multipar hasta gruplarında servikal kısıalma hızları üzerine farklı etkisi olmayıp vajinal doğum başarısı açısından multipar hastalarda daha etkindir.

Anahtar Kelimeler: Doğum indüksiyonu, nullipar, multipar, servikal olgunlaştırma, çift balon kateter.

ABSTRACT

EKICI.G.C.Evaluation of the effect of double balloon catheter used for induction in primipar and multiparlar pregnancies on cervical wiping rate.

ESOGU Medical school. Department of Obstetrics and Gynecology Medical Specialty Thesis, Eskişehir,2020. Purpose: To investigate the effect of double

balloon catheter (Cook® servical ripening balloon, Bloomington, Indiana, USA), which is one of the methods used in birth induction, on the rate of cervical shortening in primipar and multipar patient groups. **Materials and methods:** This prospective study included women who applied for birth induction between 37 and 42 completed weeks of gestation at Eskişehir Osmangazi University, Department of Obstetrics and Gynecology between July 2018 and January 2019. Women were divided in two groups. Group 1 consists of nulliparous patients (n:23), group 2 consists of multiparous patients (n:23). Cervical length was measured every two hours by transvaginal ultrasonography until the double balloon catheter spontaneously exited.

The cervical shortening rates of patients in both groups were evaluated as the primary result until the double balloon catheter spontaneously exited. **Results:** Demographic characteristics were comparable. All study outcomes were statistically similar among groups. Complications such as uterine rupture, tetany and chorioamnionitis were not observed. When the cervical shortening rates were compared in the nulliparous patient group and the multipara patient group, no statistical significance was found (0.19 ± 0.21 cm/hour in nulliparous patient group, 0.26 ± 0.21 cm/hour in multipar patient group p: 0.287). The cesarean rates in the nulliparous patient group were statistically higher than the multipara patient group (p=0.004). **Conclusions:** In our study, it was found that there was no difference between cervical shortening rates in the multipara and nulliparous patient groups of the double balloon catheter. It was found that double induction of catheter was more effective on multiparous patients.

Keywords: Birth induction, cervical maturing double balloon catheter.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	:3
TEŞEKKÜR	:4
ÖZET	:5
ABSTRACT	:6
İÇİNDEKİLER	:7-8
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	:9
ŞEKİLLER DİZİNİ	:10
TABLolar DİZİNİ	:11
1.GİRİŞ	:12
2.GENEL BİLGİLER	:13
2.1.NORMAL DOĞUM EYLEMİ	:13
2.1.1.PELVİS YAPISI	:13-15
2.1.2.DOĞUMUN KARDİNAL HAREKETLERİ	:15-16
2.1.3.DOĞUM FİZYOLOJİSİ	:16-20
2.1.4.DOĞUM İNDÜKSİYONU	:20-21
2.2.DOĞUM İNDÜKSİYONUNDAKİ RİSKLER	:21-22

2.2.1.SEZARYEN ORANI	:22
2.2.2.KORYOAMNİYONİT	:22
2.2.3.UTERİN SKAR RÜPTÜRÜ	:22
2.2.4.UTERİN ATONİ	:22
2.3.İNDÜKSİYON ÖNCESİNDE SERVİKAL OLGUNLAŞMA	:22
2.3.1.SERVİKS YAPISI	:23
2.3.2.SERVİKAL OLGUNLAŞMA	:24-25
2.3.3.SERVİKAL DEĞERLENDİRME	:25
2.4.DOĞUM İNDÜKSİYON METODLARI	:25-26
2.4.1.FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER	:26-31
2.4.2.MEKANİK YÖNTEMLER	:31-34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	:35-37
4.BULGULAR	:38-43
5.TARTIŞMA	:44-48
6.SONUÇ	:49
KAYNAKLAR	:50-56

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	Santimetre
CRH	Kortikotropin serbestleştirici hormon
dk	Dakika
GDM	Gestasyonel diyabet
GHT	Gestasyonel hipertansiyon
hCG	İnsan koryonik gonadotropini
IUGR	Intrauterin gelişme geriliği
LH	Luteinize edici hormon
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mm	Milimetre
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
P	p değeri, olasılık, istatistiksel anlamlılık
PGE ₁	Prostaglandin E ₁
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PreGDM	Pregestasyonel diyabet
TVUSG	Transvajinal ultrasonografi

ŞEKİLLER**Sayfa**

1.	Pelvis tipleri	14
2.	Pelvis apları	15
3.	Doğumun kardinal hareketleri	16
4.	Serviks uterusunun anatomik yapısı	19
5.	Doğumun 1. Evresi (latent ve aktif faz)	23
6.	Propess (vajinal ovül)	30
7.	Vajinal ovülün yerleştirilmesi	30
8.	Çift balon kateter	33
9.	Çift balon kateterin uygulanması	33
10.	Servikal uzunlukların zamana göre gruplar arası değişimi	40

TABLolar

	Sayfa
1. Bishop skortlama sistemi	25
2. Oksitosin indüksiyon protokolleri(1999)	26
3. Oksitosin indüksiyon protokolleri(2009)	27
4. Hastaların demografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması	38
5. İndüksiyon endikasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması	39
6. Servikal uzunlukların zamana göre gruplardaki ortalamalarının karşılaştırılması	40
7. Servikal kısalma hızı, balon atma süresi ve balon attıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin gruplardaki ortalaması ile karşılaştırılması	41
8. Hasta gruplarında doğum şeklinin karşılaştırılması	42
9. Hasta gruplarında sezaryen oranlarının karşılaştırılması	42
10. Çalışmaya alınan gebelerin APGAR skorları ve doğum ağırlıkları açısından karşılaştırılması	43

1. GİRİŞ

Doğum indüksiyonu, membran rüptürü olsun ya da olmasın, doğum eyleminin spontan olarak başlamasından önce kontraksiyonların uyarılmasını tanımlar. Doğum indüksiyonu, kalp hastalığı veya preeklampsi/eklampsi gibi durumlarda maternal morbiditeyi veya postterm gebelik, oligohidramnios, intrauterin gelişme geriliği, gastroşizis gibi durumlarda fetal/neonatal morbiditeyi azaltmak amacıyla yapıldığında medikal doğum indüksiyonu olarak tanımlanmaktadır (1-4).

Doğum indüksiyonu, anne ve/veya fetus için gebeliğin devamının yararlı olmadığı durumlarda endikedir. Hastaya gebeliğin devamının getirdiği riskler, doğum indüksiyonunun nedeni, riskleri, kullanılacak yöntem ve zamanı, hastanın indüksiyonu reddi durumunda diğer seçenekleri, başarısızlık olasılığı ve bu durumda seçenekleri anlatılmalı, kadının doğum indüksiyonuna karşı tutumu ve isteği de göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Yaş, parite, vücut kitle indeksi, boy, doğum ağırlığı, serviksin durumu ve uygulanan indüksiyon yöntemi doğum indüksiyonunda başarıyı etkileyen faktörlerdir (5, 6). Genç, multipar, uzun boylu, zayıf kadınlarda, doğum ağırlığı düşük bebeklerde ve ileri gebelik haftalarında doğum indüksiyonunun başarı şansı artmaktadır.

Servikal açıklık ve silinmenin yetersiz olduğu durumlarda indüksiyon servikal olgunlaştırma ile başlamalıdır. Servikal olgunlaştırma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar, dinoproston ve mizoprostol gibi prostoglandin analogları, membranların sıyrılması, membranların yapay olarak açılması, ekstraamniyotik salin infüzyonu, higroskopik servikal dilatatörler ve transservikal balonlardır. Transservikal balon, serviksin uygun olmadığı durumlarda daha çok tercih edilir. Yapılan bazı çalışmalarda çift balonlu kateterde PGE₂'ye göre servikal olgunlaşmanın daha başarılı olduğu ve sezaryen oranlarının da daha düşük olduğu gösterilmiştir (7-10).

Tek başına kullanılan mekanik yöntemlerin nulliplarlara ve multiparlara olan etkisini karşılaştıran güncel bir çalışma olmadığından hazırlanan bu tezde mekanik yöntemlerden biri olan çift balon kateterin kullanımında nullipar ve multiparlar olgulardaki servikal silinme hızına olan etkisinin transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.NORMAL DOĞUM EYLEMİ

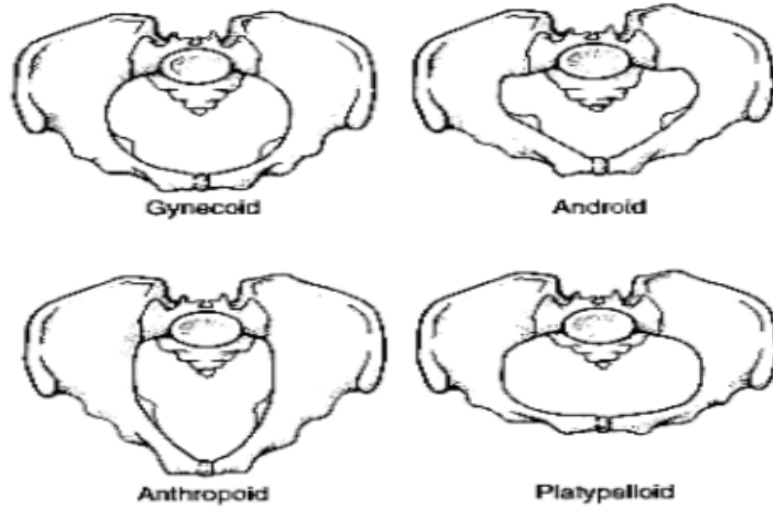
Doğum, uterin kontraksiyonlar ile servikal silinme ve dilatasyonun olduğu, fetusun uterustan atılması ile sonuçlanan fizyolojik bir süreçtir. Bizim yönetimdeki temel amacımız fetüs ve annenin zarar görmeden bu süreci tamamlamasıdır. Bu süreç uterin kontraksiyonların oluşması ile başlar plasentanın çıkması ile de sonlanır. Spontan doğum eyleminin başlangıcı 37-42. haftalar arasında normal kabul edilir.

Doğum eylemi, düzenli ağırlı uterin kasılmalar ve ilerleyici servikal silinme ve dilatasyon ile karakterizedir. Uterin kontraksiyonlar olmadan oluşan açıklık genelde 2. trimester de olmaktadır. Buna da servikal yetmezlik denilmektedir.

2.1.1.Pelvis Yapısı

Kemik pelvis 3 kısımdan oluşur; os sakrum, os coccyx ve os cocaxe(os ilium, os ischium, os pubis). Sakroiliak eklem, sinoviyal tipte iken; sakrokoksigeal eklem ve simfizis pubis kartilaginöz eklemdir. Linea terminalis ile gerçek ve yalancı pelvis olarak ayrılır. Obstetride önemli olan gerçek pelvistir. Pelvisin tiplerini sınıflandırmak için Caldwell-Moloy sınıflaması kullanılır(11).

- **Jinekoid pelvis;** interspinöz mesafe >10 cm olduğu pelvis tipidir. Symphysis pubis açısı 90 derece veya üzerindedir. Diagonal konjugat obstetrik konjugattan daima büyüktür.
- **Android pelvis;** spinalar belirgin, pubis arcusun dar olduğu tiptir.
- **Andropoid pelvis;** pelvik girim ön arka çapının transvers çaptan daha büyük olduğu tiptir.
- **Platipelloid pelvis;** pelvik girimin ön arka çapının transvers çaptan daha küçük olduğu tiptir. Doğum için en elverişsiz tiptir.



Şekil.1.Pelvis tipleri

A.)Pelvis Çapları

Pelvik çapların belirlenmesinde en doğru sonuç radyolojik (MRI) pelvimetre ile sağlanır.

1)Pelvik girim çapları:

Transvers çap (13.5 cm): Linea terminalisler arasındaki mesafedir ve 13.5 cm'dir.

Conjugata vera diagonalis (12.5 cm): Promontoryum ile simfizis pubisin alt kenarı arasındaki çaptır. Klinik olarak ölçülebilir.

Conjugata vera anatomica (Gerçek konjugat-11 cm): Promontoryum ile simfizis pubisin üst kenarı arasındaki çaptır. Klinik olarak ölçmek mümkün değildir ve conjugata vera diagonalisten 1.5 cm çıkartılarak hesaplanır.

Conjugata vera obstetrica (10.5 cm): Promontoryum ile simfizis pubisin iç yüzü arasındaki çaptır. Klinik olarak ölçmek mümkün değildir ve conjugata vera diagonalisten 2 cm çıkartılarak hesaplanır.

2)Orta pelvis çapları:

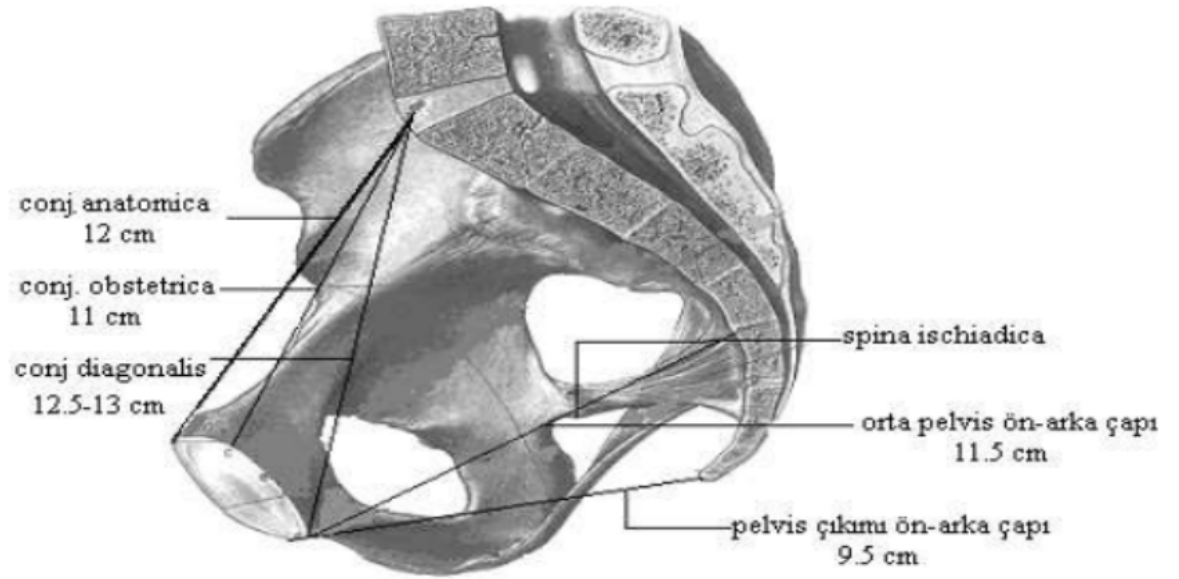
Transvers çap (10 cm): İnterspinöz mesafe

Ön-arka çap(11.5 cm)

3)Pelvis çıkım Çapları:

Transvers çap (11 cm): Tuber iskiadikumlar arasındaki mesafedir.

Ön-arka çap (9.5-11.5 cm): Simfizis pubis ile sakrum arasındaki mesafedir.



Şekil.2.Pelvis çapları

B.)Fetal Başın Çapları

Bitemporal çap (8 cm): İki temporal sütür arasındaki mesafe olup fetal başın en küçük çapıdır.

Bipariyetal çap (9.5 cm): İki parietal kemik arasındaki en uzun mesafedir. Angaje olan çaptır.

Suboksipitobregmatik çap (9.5 cm): Ön fontanel ile oksipital kemik arasındaki çaptır ve başın en küçük çevresini oluşturur.

Oksipitofrontal çap (11.5 cm): Frontal kemik ile oksipital kemiğin en çıkıntılı kısmı arasındaki çaptır ve başın en büyük çevresini oluşturan çaptır.

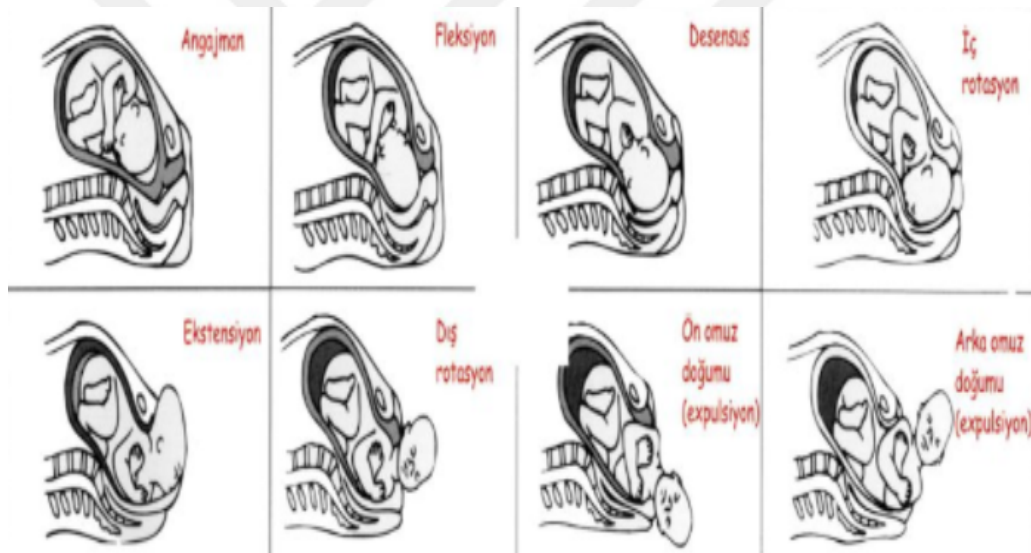
Oksipitomental çap (12.5 cm): çene ile oksipital kemiğin en çıkıntılı kısımları arasındaki çaptır. Alın gelişlerde kullanılan çaptır ve fetal başın en büyük çapıdır.

2.1.2.Doğumun Kardinal Hareketleri

Prezente olan fetal kısmın kemik pelvise girmesi ve doğum kanalında ilerlemesi için gerekli olan hareketlerdir. Fetusun, kemik pelvisin en dar yeri olan orta pelvisten başın en küçük çapı olan suboksipitobregmatik çap ile geçmesi için gereklidir.

1) **Angajman:** Bipariyetal çapın pelvik girişi geçemesine denir. Anganjman olduğunda prezente olan kısmın seviyesi spina iskiadika düzeyindedir. (seviye 0)

- 2) **İniş:** Yenidoğanın doğması için gerekli olan ilk harekettir. Nulliplarlarda eylem başlamadan angajman olur ve doğumun 2.evresine geçildiğinde iniş gerçekleşir. Multiparlarda ise angajman ve iniş birlikte başlar.
- 3) **Fleksiyon:** Fetal baş pelvisin direnci ile karşılaştığı zaman fleksiyona uğrar ve uzun olan oksipitofrontal çapın yerine kısa olan suboksipitofrontal çap alır.
- 4) **İç rotasyon:** İç rotasyon ile fetal baş simfizisin pubisin arkasına yerleşir. Doğumun tamamlanması için mutlaka gereklidir.
- 5) **Ekstansiyon:** Uterusun kasılması ve hastanın ıkınması ile birlikte başın çıkması ekstansiyon ile olur
- 6) **Dış rotasyon:** Başın çıkmasını takiben omuzlar pelvik çıkımın ön-arka çapına gelecek şekilde dönerler. Bir omuz simfizis pubisin arkasında diğeri ise posteriorundadır.



Şekil.3. Doğumun kardinal hareketleri

2.1.3. Doğum Fizyolojisi

Gebelik süresince uterus ve servikte olan değişiklikler dikkate alınarak doğum süreci dört ayrı faza ayrılabilir.

Faz 1: Uterin sessizlik ve servikal yumuşama dönemi

Faz 2: Doğuma hazırlık ve servikal olgunlaşma dönemi

Faz 3: Doğum eylemi dönemi

Faz 4: Loğusalık ve involüsyon dönemi

Doğumun fazları doğum eyleminin evreleri ile karıştırılmamalıdır.

FAZ 1: Uterin Sessizlik ve Servikal Yumuşama Dönemi

Uterin sessizlik;

İmplantasyon ile başlayan ilk faz uterin sessizlik ve servikal yumuşama ile karakterize olup bu sessizlik gebeliğin sonuna kadar devam eder. Bu evre gebeliğin %95'ini oluşturur. Serviksin yapısal bütünlüğünün korunması ile karakterizedir. Uterin kas doğal uyaranlara yanıtsız durumdadır. Aynı zamanda doğumun üçüncü evresi için gerekli olan uterin kontraksiyonlar için değişikliğe uğrar. 1. Evredeki yanıtsızlık gebeliğin sonlarına kadar devam eder. Uterusun aktivitesini inhibe eden başlıca hormonlar progesteron, östrojen, prostosiklin, relaksin, nitrik oksit, human plasental laktojen (HpL), kortikotrop serbestleştirici hormon (CRH), paratiroid hormon ilişkili peptiddir.

Uterin sessizlik durumu 4 faktöre bağlıdır:

1. Progesteron ve östrojenin hücre içi reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu etkiler
2. Hücre membran reseptörü aracılığıyla cAMP artışı
3. Hücre içi cGMP artışı
4. Myometrial hücre iyon kanallarındaki değişimler

Gebeliğin başından beri artan progesteron; uterin kontraksiyonlar için gerekli olan mekanizmaların inhibisyonundan sorumludur. Progesteron kontraksiyonla ilişkili proteinlerin sentezini azaltır. Bu inhibisyona luteinize edici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropini de (hCG) katkıda bulunur. Östrojen ise konneksin 43 sentezini arttırarak myometrial gap junction oluşumunu başlatır(12).

Gebeliğin ilerleyen haftalarında uterusda şiddeti 5-25 mmHg'ı geçmeyen zayıf kasılmalar olabilir. Eyleme yol açmayan bu kasımlara “Brakston Hicks kontraksiyonları” denilmektedir.

Servikal yumuşama;

Gebelik sırasında serviks bariyer görevi görerek enfeksiyonlardan korur, yerçekimine rağmen serviksin yeterliliğini sağlar, doğuma hazırlık için ekstrasellüler matriks değişikliklerini yönetir. Gebeiliğin sonunda serviks yumuşama olarak tanımlanan doku kompliyansında artış ile karakterizedir. Ancak serviks hala sıkı ve serttir. Servikal yumuşama ile damarlanma artar, stromal hipertrofi izlenir ve ekstrasellüler matriks yapısal değişime uğrar(13-16). Bu süreçte dokunun gücünü ve esnekliğini sağlayan kollajenin tipi ve sayısı değişmektedir (17-20).

FAZ 2: Doğuma Hazırlık Dönemi

Bu dönem gebeliğin son 6-8 haftasını kapsamaktadır. Bu fazda eylem için gerekli myometrial ve servikal değişiklikler olmaktadır. Progesteron reseptör aktivitesinin gebeliğin geç dönemlerinde azaldığı gösterilmiştir. Myometrial değişiklikler; oksitosin reseptör sayısının, prostoglandin F reseptörlerinin ve konneksin 43 proteinlerinde artış olmasıdır (21). Myometrial hücrelerde gap junction tipi bağlantılarda artış olması uterusun etkili kasılmasını sağlar. Uterusta bulunan en önemli gap junction proteini konneksin 43 proteindir (22).

Doğum ikinci fazında bir diğer önemli değişiklik servikal olgunlaşmanın olmasıdır. Servikal dokunun %10-15'lik kısmı düz kasta oluşurken kalan doku estrasellüler bağ dokudan oluşmaktadır. Bu bağ dokunun bileşenleri; tip I, III ve IV kollajen, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve elastinlerdir. Servikal olgunlaşma esnasında serviksin matriks bileşenlerinde yıkım başlar, glikozaminoglikanların miktarı artarken kollajen liflerini bağlayan dermatan sülfat azalır, lifler arasındaki boşluklar artar ve serviks yumuşar. Servikal olgunlaşmayı başlatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Prostaglandin E₁ servikal olgunlaşmada etkilidir.

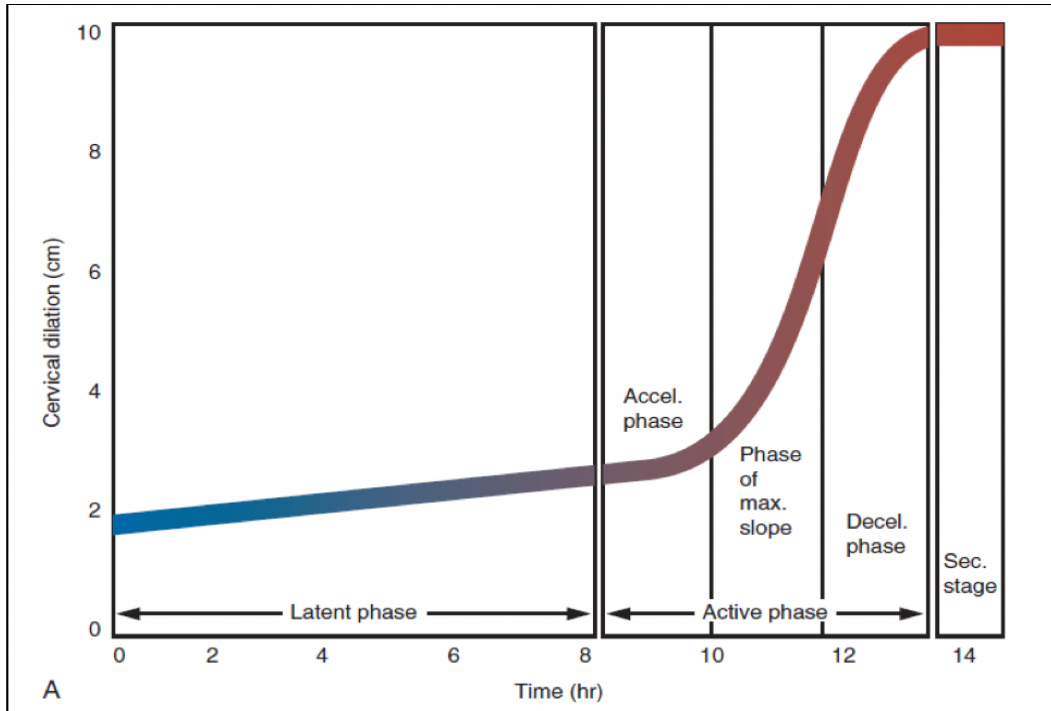
FAZ 3: Doğum Eylemi Dönemi

Aktif olarak doğum eyleminin gerçekleştiği fazdır. 3 evreden oluşmaktadır. Doğum eylemi ilerleyici servikal silinme ve dilatasyona yol açan düzenli uterin kontraksiyonlar ile karakterizedir. İnsanlarda doğum eyleminin başlangıç fizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır.

Yapılan çalışmalar ile doğum eyleminin fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu ile başladığı öne sürülmektedir. Plasentanın büyük miktarda kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) üretebilme yeteneği vardır. CRH plazma seviyeleri gebeliğin son 6-8 haftasında belirgin olarak yükselmektedir. Maternal CRH seviyeleri I. trimesterde seviyeleri düşük iken II. ve III. trimesterde seviyeleri giderek artar. Hipotalamusta CRH salınımı glukokortikoidlerin negatif feedback etkisi ile düzenlenirken plasental CRH salınımında bu durum farklılık göstermekte ve pozitif feedback ile kontrol edilmektedir. Fetal adrenal bezler oldukça fonksiyonel organlardır ve gebeliğin sonlarına kadar bu bezlerden önemli miktarda kortizol üretilmemektedir. Fetal kortizol değerleri gebeliğin son haftalarında yükselir. Giderek artan CRH myometrial kontraktiletiyi uyarmakta bununla birlikte artan kortizolde fetal

membranlardan prostoglandin sentezini artırarak buna destek olmaktadır. CRH fetal adrenal glanddan DHEA-S yapımını stimüle eder, artan DHEA-S östrojene aromatize olur ve myometrial kontraksiyon için gerekli olan östrojen hakimiyeti sağlanmış olur.

1.EVRE (SERVİKAL SİLİNME VE AÇILMA EVRESİ): Doğum eyleminin başlaması bazı hastalarda nişan adı verilen kanlı mukus tıkaçının atılması ile başlarken bazı hastalarda herhangi bir belirti vermeden de başlayabilir. Düzenli kasılmaların başlaması ile fetus pelviste aşağı doğru iner ve servikte oluşan bu mekanik gerilme ile uterin aktivite artar. Buna Ferguson refleksi denir. Uterin kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti giderek artar. Ancak kontraksiyonlar arasında mutlaka dinlenme periyodu olmalıdır. Servikal silinme (efasman), serviksin kısalması ve neredeyse kağıt inceliğinde bir yapıya dönüşmesidir ve % olarak ifade edilir. Servikal dilatasyon ise serviksin açıklığında artma olmasıdır. Latent ve aktif faz olmak üzere iki kısımdan oluşur. Aktif faz ise, akselerasyon, maksimum eğim evresi ve deselerasyon evresi olarak üç alt bölüme ayrılır. Latent fazın süresi değişkendir. Latent fazın ortalama süresi nulliparlarda 6.4 saat ve multiparlarda 4.8 saattir. Yaklaşık olarak 12 saat sürer (nulliparlarda 8-12 saat multiparlarda 6-8 saat). Aktif fazda, multipar kadınlarda saatte 1.5 cm ve nulliparlarda saatte 1.2 cm servikal açıklık hızı olmaktadır ve aktif eylemde saatlik dilatasyonun en az 1 cm olması gerekmektedir.



Şekil.4.Doğumun 1. Evresi (latent ve aktif faz)

2.EVRE (FETUSUN ATILMA EVRESİ): Servikal dilatasyonun tamamlanması ile başlayan fetusun doğumu ile sonlanan evredir. Nulliparlarda ortalama 50 dakika, maksimum 2 saat , multiparlarda ise ortalama 20 dakika , maksimum 1 saat olması beklenir. Epidural analjezi doğum eyleminin süresini yaklaşık 1 saat uzatır. Bu evrede fetusun aşağı itilmesinde en önemli gün annenin ıkınmasıdır.

3.EVRE (PLASENTANIN ATILMASI): Fetusun çıkması ile birlikte plasentanın ve fetal membranların atılmasına kadar geçen süreyi ifade eder. Genellikle 10 dakikan az sürmekle beraber aşırı kanamanın olmadığı durumlarda 30 dakika müdahale etmeden beklenir. İki tip plasental ayrılma vardır. Duncan mekanizmasında plasental ayrılma periferden başlarken, Schultze mekanizmasında plasental ayrılma merkezden başlar, oluşan hematomunda itici gücü ile plasenta ayrılır. Bu evrede oluşabilecek en önemli komplikasyon kanamadır. Üçüncü evrenin süresi önemlidir. Süre uzadıkça postpartum kanama riski artar. Diğer komplikasyonlar; plasenta retansiyonu ve uterin inversiyondur.

Plasentanın ayrılma bulguları ; uterus yuvarlak ve sert hale gelir . Ani bir kan boşalması olur. Plasentanın aşağı inmesi ile beraber kord uzunluğu artar.

FAZ 4: PUERPERİYUM : Plasentanın doğumu ile başlayan 6 hafta süren ve gebelik süresince meydana gelen değişikliklerin involusyonu ile karakterize dönemdir.

2.1.4.Doğum İndüksiyonu

İndüksiyon, doğumun gerçekleştirilmesi maksadıyla spontan eylemin başlamasından önce medikal ve cerrahi metodlar ile uterus kontraksiyonların başlatılmasıdır. Doğum indüksiyonu, gebeliğin devamının fetüs ve anne için tehlikeli olduğu ya da olası yararın doğum yönünde olduğu durumlarda uygulanmalıdır. Elektif doğum indüksiyonu önerilmemektedir.

Endikasyonlar:

1. Miad aşımı,
2. Erken membran rüptürü,
3. Koryoamnionit,
4. Intrauterin büyüme kısıtlılığı
5. Rh izoimmunizasyonu

6. Gebeliğin hipertansif hastalıkları
7. Fetal ölüm
8. Dekolman plasenta
9. Maternal kronik hastalıklar (renal, kardiyopulmoner hastalıklar, diyabet)
10. Fetal distress şüphesi

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.

Kontrendikasyonlar;

Spontan doğum eylemini ya da doğumu olanaksız kılan durumlarla benzerdir.

1. Geçirilmiş klasik insizyon ya da daha yüksek riskli olan skar ile ilişkili sezaryen öyküsü
2. Geçirilmiş uterin rüptür
3. Geçirilmiş uterin kaviteye girilen transmural insizyon
4. Aktif genital herpes enfeksiyonu
5. Plasenta previa ya da vasa previa varlığı
6. Umbilikal kord prolapsusu
7. Fetal malprezantasyonlar (transvers situs)
8. İnvaziv servikal kanser
9. Kategori III fetal kalp atımı trasesi
10. Fetal nedenler (belirgin makrozomi, hidrosefali)
11. Uygunsuz maternal pelvis

Doğum indüksiyonunun başarısı etkilenen birçok faktör olmakla beraber olumlu yönde etkileyen faktörler: multiparite, vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin altında olması, servikal olgunlaşmanın yeterli olması ve tahmini fetal ağırlığın $<3500 \text{ gr}$ olmasıdır(23, 24).

2.2.DOĞUM İNDÜKSİYONUNDAKİ RİSKLER

Doğumda kullanılan indüksiyon yöntemleri ile ilgili maternal komplikasyonlara bakıldığı zaman sezaryen ile doğum, koryoamniyonit, uterin skar rüptürü ve uterin atoniye bağlı postpartum kanamalarıdır.

2.2.1.SEZARYEN ORANI

Bu oran özellikle doğum indüksiyonu uygulanan nulliparlarda artmıştır (25, 26). Bir diğer etkileyen faktör ise indüksiyon öncesindeki serviksin uygunluğu olup Bishop skoru ile ilişkilidir (6, 27).

2.2.2.KORYOAMNİYONİT

Doğum indüksiyonunda mekanik yöntemlerden biri olan amniyotomi seçilen olgular, doğum eylemi spontan başlayanlar ile karşılaştırıldığında risk artmıştır.

2.2.3.UTERİN SKAR RÜPTÜRÜ

Uterin skar öyküsü olan olgularda doğum indüksiyonu sırasında oluşabilecek en mortal komplikasyonlardan biridir. Yapılan bir çalışmada uterin skarı olan gebelerde spontan doğum eyleminin rüptür riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (28-31). Bu çalışmada oksitosin kullanımı riski 5 kat, prostoglandin kullanımı ise riski 15.6 kat arttırmış olarak saptanmıştır.

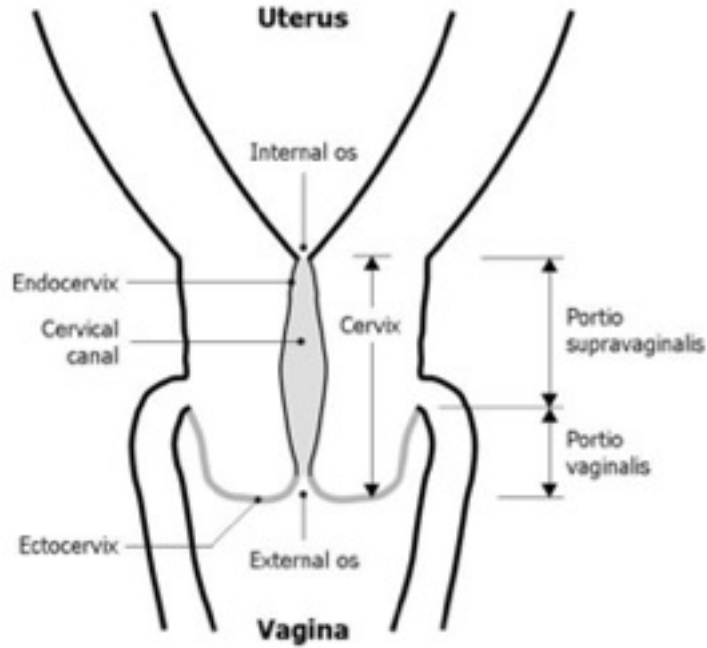
2.2.4.UTERİN ATONİ

Doğum indüksiyonu alan olgularda postpartum atoni ve kanama gözlelenebilmektedir. Postpartum atoni ve kanama en sık postpartum histerektomi sebebidir (32-36). Bailit ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde elektif indüksiyon histerektomi oranlarını 3 kattan daha fazla artışın olduğunu bulmuştur (37).

2.3.İNDÜKSİYON ÖNCESİNDE SERVİKAL OLGUNLAŞMA

2.3.1.SERVİKS YAPISI

Uterus birbirine eşit olmayan iki ana kısımdan oluşur; korpus ve serviks. Serviks sabit bir morfolojiye sahip bir organ değildir, gebe olan ve olmayanlarda farklılık göstermektedir. Gebe olmayan kadın serviksi 2.5-3 cm uzunluğunda, 2.5-3 cm genişliğindedir. Serviks, portio vajinalis ve portio supravajinalis olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Eksternal os, serviksin vajinal kısmı, portio vajinalisin alt ucunda yer alır. Servikal düzlemde iç şeklinde, sagittal düzlemde düz olup olgunlaşmanın olduğu servikal duvarın kalınlığı yaklaşık 1 cm'dir (Şekil 1).



Şekil.5.Serviks Yapısı

2.3.2.SERVİKAL OLGUNLAŞMA

Gebelik ve doğum esnasında serviks ve myometrium arasında oldukça sıkı bir ilişki vardır. Miadından önce olan servikal olgunlaşma erken doğum veya abortusa neden olabilirken, olgunlaşmanın zamanında olmaması ise uzamış doğum eylemine ya da miad aşımı gebeliğe neden olur.

Gebelik ve doğumda serviks uterus gibi belirgin morfolojik değişiklikler yaşar. Bu değişiklikler bir çok yoldan oluşan kompleks biyokimyasal işlevlerin sonucu ortaya çıkar (38). Bu olaylar neticesinde klinik olarak servikte yumuşama, silinme ve açılma görülür. Bu sürece servikal olgunlaşma denir.

Servikte 3 temel yapı vardır. Bunlar kollajen, bağ doku ve düz kastır. Fibröz bağ dokuda kollajen lifleri ve elastin bulunur. Kollajen dokunun sert ve gergin olmasını elastin ise esnekliği sağlar. Servikal olgunlaşma sırasında proteolitik enzimlerin etkisi ile kollejenaz sentez olmaya başlar. Kollejenaz enzimi sayesinde kollajenin temel yapısı bozulur, glikozaminoglikanların toplam miktarı artar, dermatan sülfat miktarı azalır hyalüronik asit miktarı artar. Serviks hyalüronik asit miktarının ve sıvı içeriğinin artmasına bağlı olarak şişer ve yumuşar. Kollajenin, dermatan sülfatın

azalması serviksin genişleme kabiliyetini artırır. Servikal olgunlaşma olurken myometriumda da değişiklikler olmakta ve servikal olgunlaşma hızlanmaktadır.

Seks steroid hormonları servikal yumuşamanın kontrolünde önemlidir. Progesteron reseptör antagonistlerinin servikal yumuşamayı uyarıcı etkisi, prostoglandin sentez inhibitörleri tarafından bloke edilmez. Bunun yanında östrojen, kollagen yıkımını uyarır ve bu progesteron tarafından bloke edilir. Dolaşımda östrojen düşüklüğü olan kadınlarda ya da plasental sülfataz eksikliği olan kadınlarda servikal yumuşama tam olarak olmaz (39).

2.3.3.SERVİKAL DEĞERLENDİRME

İndüksiyon kararı almak için fetal akciğer matüritesinden emin olunmalı, kemik pelvis yapısı değerlendirilmeli, ultrason ile tahmini fetal ağırlık hesaplanmalı, fetal pozisyon ve fetal iyilik hali değerlendirilmelidir.

Servikal değerlendirme amaçlı çeşitli skorlama sistemleri obstetrik literatüre; Cock's System, Field ve Burnett Skorlama indeksleri, Friedman Dhall ve Lange sistemleri ile sunulmuştur. 1964'de Bishop, elektif eylem indüksiyonu için bir skorlama sistemi tanımlamıştır ve bu skorlamayı multipar kadınların miad, komplike olmayan ve fetusun sefalik prezantasyona sahip olduğu gebeliklerinde kullanmak üzere sınırlamıştır (40).

Günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemi Bishop skorudur. Bu sistem ve modifikasyonları serviksin olgunluğunu; dilatasyonun ölçümü, efasman, kıvam, serviksin pozisyonu ve gelen kısmın (baş veya makat) seviyesini kullanarak hesaplamışlardır (Tablo 1). 2011 yılında Laughon ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde; komplikasyonsuz nullipar doğumda Bishop skorunu basitleştirmeyi denemişlerdir. Servikal açıklık, silinme ve seviyeye bakılarak yapılan analizde bu üç parametreyi içerecek şekilde basitleştirilen skor orijinal Bishop ile kıyaslandığı zaman sonuçların benzer olduğunu bulmuşlardır (41).

Uygunluk ya da bishop skorunun yetersiz oluşu vajinal doğum için indüksiyon başarısını azaltmaktadır. Bishop skorunun 7 ve üzerinde olması, indüksiyonun başarılı olma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo.1.Bishop Skorlama Sistemi

	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Dilatasyon (cm)	0	1 – 2	3 – 4	5 – 6
Efesman (%)	0 – 30	40 – 50	60 – 70	80
Seviye	-3	-2	-1/0	+1/+2
Kıvamı	Sert	Orta Yumuşak	Yumuşak	-
Pozisyon	Posterior	Mid	Anterior	-

Bishop skoru ile doğum indüksiyonunun başarısı arasındaki ilişki açık olmakla birlikte, bu skorlamanın prediktif değerinin düşük olduğu, muayene eden kişiye göre değişiklik gösterebildiği ve aslında serviksi olgun olmayan kadınlarda dahi çoğu zaman vajinal doğumun gerçekleştiği düşünülmektedir, başka yöntemlerin arayışına gidilmiş olup transvajinal USG’de servikal silinme hızına bakılmış ve başarılı bir doğumu öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir (42).

2.4.DOĞUM İNDÜKSİYON METODLARI

Doğum indüksiyonu gerektiğinde birçok gebenin serviksi uygun değildir. Bu nedenle uterus kasılmaları başlamadan önce serviksi olgunlaştıran mekanik ve farmakolojik ajanlar ile hem serviksin olgunlaşmasını hem de kontraksiyonların oluşmasını sağlayarak augmentasyona da yardım eder.

İdeal bir servikal olgunlaştırıcı ajan, fizyolojik servikal olgunlaşma sırasında meydana gelen değişikliklere benzer değişiklik yapmalı ve uterus kontraksiyonlarını uyarmalıdır. Hiçbir şekilde uteroplental kan akımını etkilememelidir. Annenin genel durumunu etkilememeli, bulantı, kusma, diyare ya da enfeksiyona yol açmamalıdır. Ayrıca bir sonraki gebeliği etkileyebilecek servikal yaralanma ya da uterin rüptür gibi travmalara yol açmamalıdır. Kullanılacak ajan güvenilir, maliyeti etkin, hedef organa etkili olmalıdır.

İndüksiyon için kullanılan metodlar; mekanik ve farmakolojik yöntemler olarak ayrılmaktadır.

2.4.1.FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

A.)OKSİTOSİN

Oksitosin sıklık yapıda nanopeptid bir hormon olup Yunanca ‘çabuk doğum’ anlamına gelmektedir. Oksitosin ilk kez 1953 yılında Du Vigneud ve arkadaşları tarafından sentez edilmiş ve 1955 yılında Nobel ödülünü almıştır (43).

Oksitosin hipotalamusta supraoptik ve para ventriküler çekirdekte sentezlenir ve hipofizin arka lobundan pulsatil olarak salınır. Oksitosin geni, 20. kromozom üzerinde, vazopressin ile aynı genden sentezlenir. Oksitosin, vazopressin gibi hipofizin posterior lobunda depolanır ve salgılanır. Oksitosinin yarılanma ömrü 2-7 dakikadır. Eylem sırasında uterotonik olarak etki eder. Oksitosin kanda serbest formda dolaşır, karaciğer ve böbrekten atılır. Plasental oksitokinaz tarafından yıkılır. Intravenöz verilmesinden sonra 3-5 dakika içerisinde etkisi başlar, plazmada stabil seviyeye 40. dakikada ulaşır. Gebeliğin 30. haftasından sonra reseptör sayısı arttığı için uterusun oksitosine verdiği yanıt artar. Gebeliğin 34. haftasından sonra oksitosine verilen yanıt terme kadar değişmez. Myometriumun oksitosine verdiği yanıt, uterusun duyarlılığına, gebelik süresine, infüzyon öncesinde olan kasılmalara bağlıdır.

Tablo.2.oksitosin indüksiyon protokolleri (1999)

DOZ	Başlangıç Dozu (mU/dakika)	Doz Artışı (mU/dakika)	Dozaj Aralığı (dakika)	Maksimum Doz (mU/dakika)
Düşük doz	0.5 – 1	1	30 – 40	20
Alternatif düşük doz	1 – 2	2	15	40
Yüksek doz	6	6	15	40
Alternatif yüksek doz	4	4	15	32

Tablo.3.Oksitosin indüksiyon protokolleri (2009)

DOZ	Başlangıç Dozu (mU/dakika)	Doz Artışı (mU/dakika)	Dozaj Aralığı (dakika)
Düşük doz	0.5 – 2	1-2	15– 40
Yüksek doz	6	3-6	15– 40

1999 yılında ACOG tarafından önerilen doğum indüksiyonunda kullanılan oksitosin rejimleri tablo 2’ de gösterildiği şekilde iken 2009 yılında ACOG tarafından kullanılan rejimler değiştirilmiş ve tablo 3’de belirtilen dozlarda, doğum indüksiyonu için oksitosinin seçilebileceğini bildirmiştir (44, 45). Doğum indüksiyonu için başlarda düşük doz tedavi rejimi uygulanmaktayken sonrasında yapılan çalışmalar göstermiştir ki yüksek doz oksitosin kullanımı doğum süresini kısaltmakta, indüksiyonun başarısızlık oranlarını kısaltmakta, yenidoğan sonuçları üzerine olumlu etkiye bulunmaktadır.

Oksitosin uygulaması sırasında kardiyotokograf ile fetal iyilik hali ve kontraksiyonlar takip edilmeli ve buna bağlı doz ayarlaması yapılmalıdır. Oksitosin dozunu; uterus kontraksiyon sıklığı 2-3 dakikada bir, kontraksiyon süresi 60-90 saniye ve intrauterin basınç 50-60 mmHg olacak şekilde ayarlanması gerekmektedir. Yeterli kontraksiyon diyebilmek için 200 montevideo ünitelik kontraksiyon paterni oluşturması gerekmektedir.

Oksitosin infüzyonu; anormal fetal prezantasyonlarda, çoğul gebelik, makrozomik bebek, polihidroamnios gibi uterus aşırı gerilmeye neden olan durumlarda kullanımı önerilmemektedir. Oksitosin hızlı intravenöz uygulamalarında ani hipotansiyona neden olabileceğinden dolayı dilüe edilerek ve flowmetre ile verilmelidir. Yapısal olarak ADH’a benzediğinden dolayı elektrolit içermeyen solüsyonlarda yüksek dozda verildiği zaman su intoksikasyonuna ve hiponatremiye yol açabilir. Bu komplikasyonun önüne geçmek için %0.09’luk NaCl izotonik veya ringer laktat kullanılmalıdır ve yüksek doz verilmek istenildiğinde serum miktarını arttırmadan içerisindeki oksitosin miktarı artırılmalıdır. Uterin hiperstimülasyon; 60-

90 saniye süreli 10 dakikalık periyotta 5 veya 15 dakikada 7'nin üzerinde kontraksiyon olmasıdır. Taşisistoli ise fetal kalp atımındaki anormallik ile birlikte uterin hiperstimülasyon olmasıdır. Bu iki durumda uterus rüptürü ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumda hastanın oksitosin infüzyonu kesilmeli, hasta sol yanına yatırılıp uterus perfüzyonunda artış sağlanmalıdır.

B.)PROSTOGLANDİNLER

Doğadan hazır olarak alınmazlar vücutta membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A2 enziminin etkisi ile araşidonik asit metabolize edilmesiyle oluşur.

Prostaglandin uygulaması servikste kollajen liflerinin ayrılmasına ve submukozal su içeriğinin artmasına neden olur. Bu değişiklikler doğum oksitosin ile indüklendiğinde daha yüksek başarı elde edilmesini sağlar. Prostaglandinler ayrıca uterusun kasılmasını sağlayarak doğum eylemini başlatabilir.

Tüm PG arasında PGF ve PGE farmakolojik ve fizyolojik etkileri açısından jinekoloji ve obstetrikle yakından ilgilidir. PG aslında vücudun tüm dokularında vardır. Zorunlu prokürsörleri arakidonik asit olup, hücrelerin lizozomları içinde sentez edilirler. Araşidonik asit ise bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asitten oluşmaktadır (46).

Günümüzde Radioimmünoassay yöntemi ile küçük düzeylerde bile saptanabilmektedir. İzole edilen birçok prostaglandin olmasına rağmen fizyolojik ve terapötik olarak en önemlileri Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve Prostaglandin F₂ alfa(PGF₂ α)'dır (47).

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre prostaglandinler E, F, A, B ve C diye guruplara ayrılır.E ve F vücutta en fazla bulunanlardır. Bunlara Primer prostaglandinler denir. A, B, C bu iki prostaglandinden türerler .

PG'ler birer hormon değildir. Kan ile taşınıp etkilerini göstermezler. Etkileri sentez edildikleri yerdedir. Metabolizmalarıda lokal olup, akciğer,karaciğer ve plasentada çok hızlı bir şekilde inaktive olurlar. Eğer bolus tarzında PGF₂α i.v enjekte edilirse hemen tamamı 1 dakikada metabolize olur (48).

PROSTOGLANDİN E₁ (MİSOPROSTOL)

Misoprostol, sentetik bir PGE₁ analogudur. İlk olarak peptik ülserin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmış olup FDA onayı da almıştır. Daha sonraları medikal abortus için kullanılmıştır (Bu amaçla kullanımında FDA onayı yoktur). Misoprostol (Cytotec® ARİS; Ali Raif İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) oral preparat olarak üretilmiş olup 200 mikrogram olmak formu vardır. Oral alımı takiben aktif metabolite dönüşür, 30 dakika içerisinde plazma konsantrasyonu maksimuma ulaşır ve takiben hızla düşer. Karaciğerde metabolize olur. Preparatın avantajları ucuz olması, oda sıcaklığında saklanabiliyor olması, oral ve vajinal yolla kullanımının kolay olmasıdır. Misoprostolün bilinen bir ilaç etkileşimi olmayıp doz ile ilişkili taşisistoli ve hiperstimülasyon gibi istenmeyen yan etkileri vardır.

Sezaryen öyküsü olan veya geçirilmiş uterin cerrahi olan hastalarda servikal olgunlaşma amacı ile kullanılan misoprostolün uterin rüptüre neden olduğu vakalar mevcut olduğundan bu durumlarda kullanılması kontrendikedir. Misoprostol eylem indüksiyonunda oldukça etkili olup oksitosin ihtiyacını azaltmakta ve sadece oksitosine göre daha az sezaryen oranları ile ilişkilidir (49).

PROSTOGLANDİN E₂ (DİNOPROSTON)

Servikal olgunlaşma amacıyla kullanılan ajanlardan birisi olan dinoproston prostoglandin E₂'nin sentetik bir analogudur. Doğum eylemi indüksiyonu için kullanılan birçok formülasyonu olmasına rağmen lokal formülü tercih edilmektedir. Sistemik uygulamada ateş ve bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler izlendiği için tercih edilmezler. Ticari olarak sunulan lokal formülasyonlar;

- 3 miligram(mg) dinoproston içeren intravajinal tablet (Prostin E2 ®)
- Tek kullanımlık enjektör içerisinde 0.5 mg dinoproston içeren intraservikal jel (Prepidil ®, Cerviprost ®)
- Tek kullanımlık enjektör içerisinde 1-2 mg dinoproston içeren intravajinal jel (Prostein E2 ®)
- Yavaş salımlı intravajinal ovül (Propess ®)

Uzun süreli ve yavaş salımlı olması sayesinde dokuların prostoglandine maruz kalmasını düzenler ve uterin hiperstimülasyondan korur.

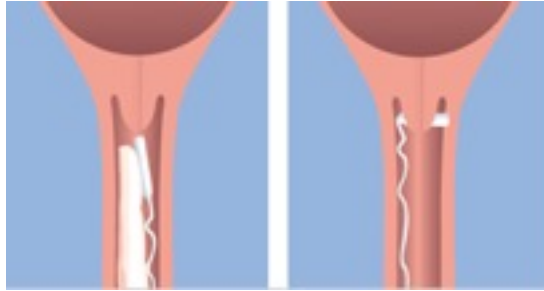
1995 yılında FDA tarafından onaylanan vajinal ovül (propess ®) serviksin açılması ve silinmesi üzerine etki ederken aynı zamanda myometriumda kontraksiyonlarını indükler.

Ovül 10 mg prostoglandin içeren bir hidrojel polimerden oluşur. Ovül vajen içerisine serviksin arkasına yerleştirildikten sonra şişmekte ve saatte 0.3 mg sabit hızda prostoglandin E2 salınımı yapmaktadır. Vajinal ovülün dışında çıkarmasını kolaylaştırmak amacıyla polyesterden yapılmış tek parça örgülü kese bulunur (Şekil 5).



Şekil.6. Propess (vajinal ovül)

Tek bir vajinal ovül servikste yeterli olgunlaşma sağlamaktadır ve en fazla 12 saat kullanılır. 12 saatin sonunda yeterli servikal olgunlaşma sağlanmaz ise vajinal ovül çıkartılır ve yeni bir ovül yerleştirilir (Şekil 6). Yeni yerleştirilen ovül de maksimum 12 saat sonra çıkarılmalıdır.



Şekil.7. Vajinal ovülün yerleştirilmesi

Vajinal ovül doğum başladıktan sonra ve membranların rüptür olmasında sonra çıkartılmalıdır. Membran rüptüründen önce vajen pH=4.1 değerinde iken membranların rüptür olmasından sonra bu değer yaklaşık 7.5'tir. Membran rüptüründen sonra vajinal ovül kalmaya devam ederse daha hızlı salınım beklenir.

Ovülün etki etmesi için işlemten sonra hastalar 30 dakika sırt üstü yatırılır. Bu süreç sonrasında hastalar yürüyebilirler. Hastanın kontraksiyonları ve fetal kalp atımı takibi için aralıklı olarak kardiyotokografi ile monitörize edilmelidir.

Olası yan etkileri, uterin hiperstimülasyon, ateş, bulantı, kusma, diyaredir. Uterin hiperstimülasyon riskini azaltmak için ovül uygulanmadan önce hastanın eylema girmemiş olduğundan emin olmak gerekir. En sık uygulamayı takiben ilk bir saat içinde gözlenir. Böyle bir durumda vajinal ovül çıkartılır, hasta hidrate edilir ve devamlı fetal monitörizasyon yapılır.

PROSTOGLANDİN F2 α

Gebelik sonlanması için ikinci FDA onayı alan ilaçtır. Doğum indüksiyonunda intravenöz olarak kullanılmış ve yapılan çalışmalarda oksitosine üstünlüğü gösterilememiştir.

İntraamniotik, ekstraamniotik ve intraservikal kullanılabilir. Tavsiye edilen kullanım şekli ise 250 mikrogram intramüsküler olarak 1.5-3.5 saatte yapılmasıdır. Maksimum 48 saat ya da 12 mg olarak kullanılmalıdır. Yan etkiler olarak kusma, ateş, hipertansiyon izlenir. Uterin hiperstimülasyon olasılığı daha sık ve terapötik aralığı dar olmasından dolayı klinikte yaygın olarak kullanılmazlar.

2.4.2.MEKANİK YÖNTEMLER

Mekanik yöntemler doğum indüksiyonunda kullanılan en eski yöntemlerdir. Maliyetinin düşük olması, daha az sistemik yan etkilerini görülmesi avantajları arasında yer almaktadır.

A.)FETAL MEMBRANLARIN SIYRILMASI (MEMBRAN STRIPING)

Sık uygulanan bir yöntem olup minimal bir servikal açıklık uygulama için yeterlidir. Muayeneyi yapan kişi işaret parmağı ile uterus alt segment ve serviksten 360 derece dairesel hareket yaparak membranları uterus duvarından ayırır. Bunun sonucunda endojen prostoglandin salınımı olmaya başlar. Servikal yumuşama ile beraber uterin kontraksiyonlarda başlar.

1997 yılında yapılan randomize bir çalışmada membranların sıyrılmasının spontan doğum eyleminin başlamasına kadar geçen süre, vajinal doğum ve sezaryen ile doğum oranları ve yenidoğan morbiditesi üzerine etkisi olmadığı öne sürülmüştür (50).

Membranların sıyrılmasının kontrendike olduğu durumlar; aktif genital herpes enfeksiyonu, membran rüptürü ve plasenta previadır.

B.)AMNİYOTOMİ

Fetal verteks servikse ve pelvise tam olarak angaje olduktan sonra dişli bir klemp ya da plastik bir araç ile fetal membrabların artifisyonel olarak rüptürüdür. Kord prolapsusuna önlemek için fetal baş tam angaje olduktan sonra yapılmalıdır. Uzamış membran rüptürü koryoamniyonite neden olduğu için genellikle oksitosin ile birlikte kullanılır.

C.)FOLEY KATETER

Servikal dilatasyon ve açıklık sağlamak amacıyla foley kateter kullanılabilir. 16F foley kateter ring forseps aracılığı ile internal servikal ostan itilerek ekstraamniyotik alanda 30-80 ml ile şişirilir. Foley kateterin ucu kesilir ve gergin bir şekilde bacak iç yüzüne sabitlenir. Bazı kliniklerde foleyn ucuna 1 litrelik sıvı takılarak yataktan aşağı sarkıtılır. Bu yöntem 12 saat ya da foley spontan çıkana kadar devam edilir. Foley çıkmasını takiben oksitosin infüzyonu başlanır.

D.)ÇİFT BALON KATETER

Foley ya da dizayn edici balon uygulaması servikal olgunlaşmayı sağlamak için sıklıkla kullanılır. Mekanik yöntemlerden çift balonlu kateter hem serviks hem de vajende balon bulunmakta olup, serviks üzerinde daha fazla bası ile alt uterin segmentte gerilme ve indirekt olarak prostaglandin salgısını arttırarak servikal olgunlaşmayı sağlamaktadır (51, 52).

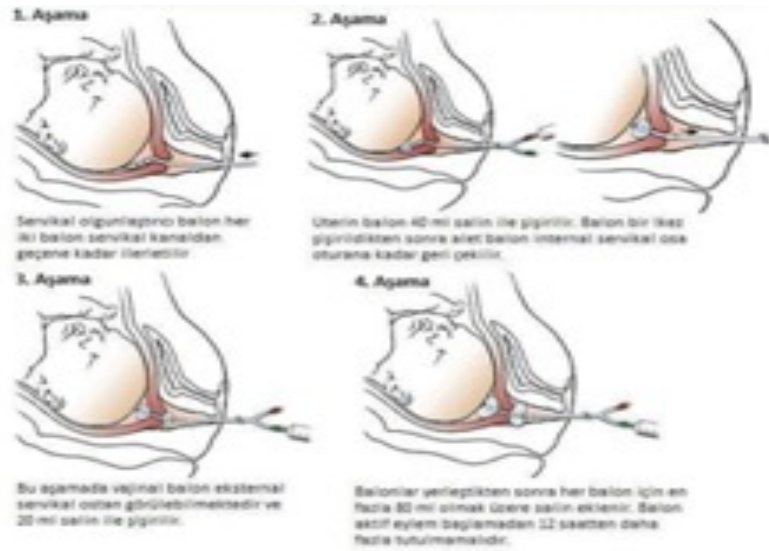
Bu kateter, 18F kalınlıkta ve 40cm uzunlukta silikondan yapılmış bir ucunda 80ml'ye kadar kapasitesi olan iki balon ve bir tahliye ucu olan diğer tarafında ise balonları şişirmek için iki adet valfli ve bir adet tahliye için valfsiz uçtan oluşmaktadır (Şekil 7). Uygulama metodu olarak foley kateter ile benzerdir. Uterin balon bir guide yardımı ile internal servikalden geçene kadar itilir ve 40ml salin infüzyon ile şişirilir. Balon bir kez şişirildikten sonra internal servikal osa oturuncaya

kadar çekilir. Vajinal balon eksternal servikal osta izlendikten sonra 20ml salin infüzyon ile şişirilir. Her iki balon yerleştirildikten sonra her balon için 80ml olacak şekilde salin infüzyon eklenir (Şekil 8)(53, 54).



Şekil.8.Çift Balon Kateter

Randomize çalışmalar genellikle balon kateter uygulamasının servikal olgunlaştırma açısından etkinliği kanıtlanmış olan prostaglandinler kadar etkili olduğuna işaret etmektedir. Prostaglandinler gibi fetal kalp atım değişikliklerine ve uterin hiperstimülasyona yol açmaması avantajlarındandır.



Şekil.9. Çift balon kateter uygulaması

E.)HİGROSKOPİK DİLATATÖRLER

Viabl olmayan erken gebelik haftalarındaki terminasyon amacıyla kullanılmaktadır. İki tipi bulunmaktadır. Bunlardan ilki doğal su yosunundan diğer ise sentetik olarak elde edilmektedir. Bu materyaller endoservikal sıvıyı emer ve şişerler. Emme etkisi mekanik basınçla kontrollü dilatasyon sağlar. Dilatasyon sonrası prostoglandin salgılanır (55, 56).

Laminaria Japonicum

Laminaria tentleri soğuk sularda yaşayan bir deniz yosunu olan Laminaria Japonicum'un kökünden elde edilir. Bu higroskopik dilatatörler ince uzun bir sapa sahiptir. 2-6 mm çapında ve 60 mm uzunluğunda olan bu küçük çubuklar, suya konulduğunda kuru boyutunun 3-4 katı şişer. Uzamaksızın şişmesi önemlidir. Bu özellik dilatasyon yapmasındaki asıl mekanizmadır. Kolay bulunur, rijittir. Servikal stromadan su çekerek etki eder. Bu etkiyle kollagen bağlantılarını değiştirir. Servikal stromadan su çekilmesinin uterin prostaglandinler üzerinden olduğu düşünülmektedir. Laminaria kullanımı 1. ve 2. trimester abortuslarında perforasyon insidansında azalmaya sebep olur. Yerleştirme sırasında akut ağrıya sebep olması dezavantajdır (51, 57). Komplet olarak sterilize edilemediğinden enfeksiyon şüphesi kullanımını kısıtlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Nullipar ve Multiparlarda İndüksiyon İçin Kullanılan Çift Balon Kateterin Servikal Silinme Hızına Olan Etkisinin Değerlendirilmesi” çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 22.01.2018 tarihli 06 dosya numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılacak olan hastalara bilgilendirilmiş gönüllülük formu okutuldu ve hastaların yazılı onamları alındı.

Bu çalışma, Temmuz 2018 - Ocak 2019 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde doğum indüksiyonu planlanan gebelerin seçildiği prospektif bir çalışma olup nullipar ve multipar hasta gruplarından toplam 46 gebe çalışmaya dahil edildi. Yapılan güç analizi sonucu her grup için 23 hasta olarak belirlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri; (a) 18-42 yaş arası, (b) 37 – 42 gebelik haftaları arası (c) miad aşımı, erken membran rüptürü, koryoamnionit, intrauterin büyüme kısıtlılığı, Rh izoimmunizasyonu, gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal kronik hastalıklar gibi bir sebeple doğum indüksiyon kararı verilen ve (d) ilk başvuruda değerlendirilen Bishop skoru 7’nin altında olan gebeler olarak belirlendi.

Dışlanma kriterleri; (a) geçirilmiş klasik insizyon ya da daha yüksek riskli olan skar ile ilişkili sezaryen öyküsü, (b) geçirilmiş uterin rüptür, (c) aktif genital herpes enfeksiyonu, (d) plasenta previa ya da vasa previa varlığı, (e) umbilikal kord prolapsusu, (f) fetal malprezantasyonlar (transvers situs), (g) fetal nedenler (belirgin makrozomi, hidrosefali) ve (h) uygunsuz maternal pelvis olan gebeler olarak belirlendi.

Ayrıca çalışmaya katılacak olan hastalar için düzenlenen ve hastaların önceki gebeliklerini (kaç doğum yaptığı), bilinen hastalıklarını, kullandıkları ilaçları, geçirmiş olduğu cerrahi işlemler, gebelik ile ilişkili bilgilerin (obstetrik ultrasonografi, prezantasyon, fetal tahmini ağırlık) bulunduğu formlar dolduruldu.

Doğum indüksiyonuna karar verilen hastalar doğumhaneye yatırıldı. Hastaların servise yatışından sonra tam kan sayımı (CBC), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre azotu (BUN), kreatinin (CR)], PT, aPTT, INR(Hemostaz), ELİSA (HbsAg, Anti HIV, Anti HCV) ve kan grubu bakıldı. Ateş, tansiyon arteriyel, nabız ve solunum sayısı bakılarak

kaydedildi. Kardiyotokografi ile non-stress testleri yapıldı. Hastalardan vajinal doğum ve doğum indüksiyonu için bilgilendirilmiş rıza formları alındı.

Hastalar yapılan ilk değerlendirme sonrasında mesaneleri boş bir şekilde jinekolojik masaya alındı. Litotomi pozisyonunda hastaların pelvik muayenesi yapılarak servikal açıklık santimetre olarak ve servikal silinmesi yüzde olarak kayıt edildi. Hastaların servikal uzunlukları GE Voluson S6 (GE, Avusturya) ultrasonografi cihazı ve intrakaviter 3-9 Mhz prob kullanılarak kayıt edildi. Servikal uzunluk ölçümü transvajinal ultrasonografi probu ile posterior fornikse yerleştirilerek internal os ile eksternal os arasındaki mesafe ölçüldü. Hastaya uygun spekulum seçildi ve vajene yerleştirildi. Hastaya yerleştirilen spekulum ile serviks tam olarak izlendi. Vajen ve serviks polividon-iyot ile yıkandı. Ring forseps ile serviks üst dudak tutulduktan sonra çift balon kateter guide yardımıyla her iki balon da servikal kanaldan geçene kadar itildi. İntrauterin balon ile internal servikal osu geçince 40 cc salin infüzyon ile şişirildi. Çift balon kateterin guide'ı çekildi. İntrauterin balon bir kez şişirildikten sonra internal osa oturana kadar traksiyona alındı. Eksternal servikal osta balon görüldükten sonra 20 cc salin infüzyon ile şişirildi. Spekulum çıkartıldı. Balonlar yerleştikten sonra her bir balon 80 cc olacak şekilde salin infüzyon ile şişirildi. İşlem sonrasında ultrasonografi ile intrauterin ve vajinal balonların arasındaki servikal uzunluk ölçüldü ve kayıt edildi. İşlemden 30 dakika sonra kardiyotokogram tekrarlandı. Balon kateter takılma zamanı kayıt edildi. İşlem sonrasında transvajinal ultrasonografi ile çift balon kateter spontan çıkana kadar her iki saatte bir servikal uzunluk ölçülüp kayıt edildi. Vajende bulunan balon indirilerek servikal açıklık ve silinme muayenesi yapıldı ve kaydedildi.

Çalışmanın primer amacı; nullipar gebeler ile multipar gebelerin servikal silinme hızları karşılaştırılması iken çalışmanın sekonder amaçları; her iki grup gebenin; indüksiyon başlangıcı ile balon kateterin çıkma zamanları ile doğum arasındaki süre, aktif eylem süresi (4cm açıklıktan doğuma kadar olan süre), uterin hiperstimulasyon, doğum şekli ve sonucu, eylemde fetal distress nedenli sezeryan oranı, ilerlemeyen eylem oranı, doğum sonrası APGAR skorları 1. - 5. dakika ve indüksiyon nedenleri karşılaştırılmasıdır.

Sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların

karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümler için iki yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA (Tek Faktör Tekrarlı) “Two way repeated measures ANOVA (One Factor Repetition)” testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırmaya 23 nullipar hasta, 23 multipar hasta olmak üzere toplam 46 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 27.32 ± 6.62 olup nullipar hasta grubunun yaş ortalaması 24.61 ± 5.4 , multipar hasta grubunun yaş ortalaması 30.02 ± 6.71 olarak bulundu.

Tablo.4. Hastaların demografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Özellikler	Nullipar	Multipar	p değeri
Yaş	24.61 ± 5.4 24 (21-27)	30.02 ± 6.71 31 (23-36)	0.008**
Gebelik haftası	38.87 ± 1.42	38.65 ± 1.30	0.650*
İlk servikal uzunluk (cm)	2.93 ± 0.83	3.04 ± 0.76	0.655*

* Bağımsız Örnek t Testi (ortalama $\pm$ Standart sapma)

** Mann Whitney U Test (ortanca (çeyreklerarası aralık))

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde nullipar hasta grubunun yaş ortalamasının multipar hasta grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P = 0.008$). Gebelik haftası ve servikal uzunluklarının gruplar arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı düzeyde fark olmadığı belirlendi (sırası ile $p=0.650$ ve $p=0.655$) (Tablo 4).

Tablo.5.İndüksiyon endikasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

İndüksiyon Endikasyonları	Nullipar	Multipar	p değeri*
GDM	0 (%) 0.0)	4 (%) 17.4)	0.141
PreGDM	1 (%) 4.3)	1 (%) 4.3)	
IUGR	8 (%) 34.8)	9 (%) 39.1)	
Nefrotik Sendrom	0 (%) 0.0)	1 (%) 4.3)	
Oligohidroamnios	4 (%) 17.4)	1 (%) 4.3)	
Postterm Gebelik	7 (%) 30.4)	6 (%) 26.1)	
Preeklampsi	0 (%) 0.0)	1 (%) 4.3)	
Membran rüptürü	3 (%) 13.0)	0 (%) 0.0)	

* Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, IUGR: intrauterin gelişme kısıtlılığı

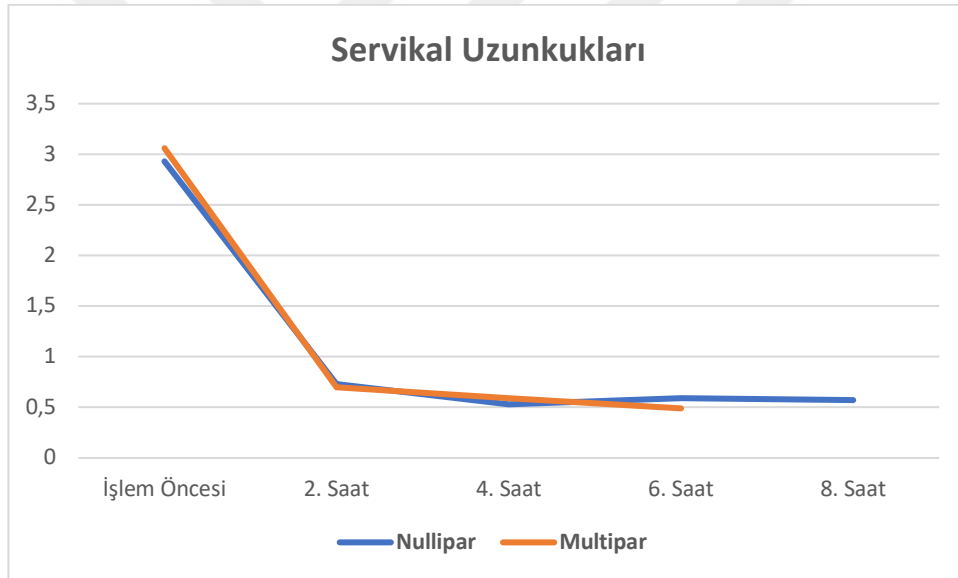
Nullipar hasta grubu ile multipar hasta grubundaki indüksiyon endikasyonları dağılımları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bulundu ($p=0.141$). Gruplar arasında en sık indüksiyon endikasyonu IUGR olarak belirlendi. Nullipar grubunda %34.8, multipar grubunda ise %39.1 olarak saptandı (Tablo 5).

Grupların 2., 4., 6. ve 8. saatteki servikal uzunlukları, servikal açıklık, servikal efasmanlarının karşılaştırmasında doğuran veya sezaryene giden gebelerin ölçüm değerleri bir sonraki ikinci saatteki verilerden çıkarılarak yapıldı.

Tablo.6.Servikal uzunlukların zamana göre gruplardaki ortalamalarının karşılaştırılması

Servikal uzunluk (cm)	Nullipar	Multipar	p değeri*
İşlem Öncesi	2.93±0.83	3.06±0.76	0.105
Balon Sonrası	1.04±0.29	1.02±0.31	
2. Saat	0.73±0.21	0.70±0.22	
4. Saat	0.53±0.18	0.59±0.16	
6. Saat	0.59±0.08	0.49±0.16	
8. Saat	0.57±0.02	-	

* İki Yönlü Varyans Analizi (Tek Faktör Tekrarlı)



Şekil.10.Servikal uzunlukların zamana göre gruplar arası değişimi

Servikal uzunluklarının zamana göre değişimleri değerlendirildiğinde; zamana göre hem nullipar hasta grubunda hem de multipar hasta grubunda servikal uzunlukta kısalma olduğu belirlendi. Her iki gruptaki değişim benzer düşüğe sahip olduğu için zamana göre değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.105) (Tablo 6).

Servikal açıklıklarının zaman göre değişimleri incelendiği zaman, işlem öncesi ile işlem sonrasındaki periyodik ölçümlerde her iki hasta grubunda da artışın olduğu

belirlendi. Fakat bu artışta gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.356$).

Servikal efasmanların zamana göre değişimleri incelendiği zaman, işlem öncesi ile işlem sonrasındaki periyodik ölçümlerde 6. saate kadar her iki hasta grubunda da artışın olduğu belirlendi. 8. saatte ise nullipar ve multipar hasta grubunda 2 şer hasta olduğu belirlenmiş olup bu hastaların servikal efasmanları düşük değer olduğu bulundu. İlk 6 saatte olan servikal efasman değişimi iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.356$).

Tablo.7. Servikal kısalma hızı, balon atma süresi ve balon attıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin gruplardaki ortalaması ile karşılaştırılması

	Nullipar	Multipar	p değeri
Servikal kısalma hızı (cm/saat)	0.19±0.21 0.11 (0.08-0.23)	0.26±0.21 0.16 (0.1-0.31)	0.287**
Balon atma süresi (dk)	593.26±622.35 390 (285-645)	315.00±129.93 330 (225-420)	0.049**
Balon atma ile doğum arasında geçen süre (Aktif Eylem) (dk)	696.09±425.36	506.36±299.92	0.420*

* Bağımsız Örnek t Testi

** Mann Whitney U Test(ortanca (çeyreklerarası aralık))

Servikal kısalma hızları nullipar ve multipar hasta gruplarında; nullipar hasta grubunda 0.19 ± 0.21 cm/saat, multipar hasta grubunda 0.26 ± 0.21 cm/saat olarak bulundu. Nullipar ve multipar hasta gruplarında servikal silinme hızları karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.287$).

Nullipar hasta grubu ile multipar hasta grubunda balon atma sürelerine bakıldığında; nullipar hasta grubunda 593.26 ± 622.35 dakika, multipar hasta grubunda 315.00 ± 129.93 dakika olarak saptandı. Her iki hasta grubunda balon atma sürelerindeki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p=0.049$). Balon spontan attıktan sonra doğuma kadar geçen süreler karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmadı ($p=0.420$).

Tablo.8. Hasta gruplarında doğum şeklinin karşılaştırılması

Doğum şekli	Nullipar	Multipar	p değeri*
Vajinal doğum	7 (% 30.4)	17 (%73.9)	0.004
Sezaryen	16 (% 69.6)	5 (% 21.7)	

* Pearson Ki-Kare Testi

Nullipar hasta grubundaki 16 (%69.6) hasta, multipar hasta grubunda 5 hasta (%21.7) sezaryene alındı. Multipar hasta grubu ile nullipar hasta grubu arasında sezaryen ile doğurma oranları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.004$) (Tablo 8).

Tablo.9. Hasta gruplarında sezaryen endikasyonlarının karşılaştırılması

Sezaryen endikasyonları	Nullipar	Multipar	p değeri*
Fetal distress	3 (%20.0)	0 (% 0.0)	0.104
İlerlemeyen eylem	10 (%66.7)	3 (% 60.0)	
Ablasyo plasenta	2 (% 13.3)	0 (% 0.0)	
Malprezentasyon	0 (% 0.0)	1 (% 20.0)	
Asinklitizm	0 (% 0.0)	1 (% 20.0)	

* Pearson Ki-Kare Testi

Bu çalışmada 12. saatin sonunda çift balon kateteri spontan çıkmayan ve açıklığı olmayan hastalar ilerlemeyen eylem olarak kabul edildi.

Nullipar hasta grubunda sezaryen olan gebelerin 3'ü (%20.0) fetal distress, 10'u (%66.7) ilerlemeyen eylem, 2'si (%13.3) ablasyo plasenta, multipar hasta grubunda sezaryen olan gebelerin 3'ü (%60.0) ilerlemeyen eylem, 1'i (%20.0) malprezentasyon (compound geliş), 1'i (%20.0) asinklitizm endikasyonları ile sezaryene alındı. Multipar hasta grubunda bulunan bir hastanın çift balon kateter çıktıktan sonra yapılan vajinal muayenesinde baş ın yanında fetal el palpe edilmesi nedeni compound geliş endikasyonu ile sezaryene alındı. Sezaryen endikasyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.104$) (Tablo 9).

Tablo.10. Çalışmaya alınan gebelerin APGAR skorları ve doğum ağırlıkları açısından karşılaştırılması

	Nullipar	Multipar	p değeri
1. dakika APGAR	8.96±0.77 9 (9-9)	8.91±1.23 9 (9-10)	0.574**
5. dakika APGAR	9.83±0.39 10 (10-10)	9.68±0.95 10 (10-10)	0.857**
Doğum ağırlığı (gram)	3014.04±466.89	3018.68±417.24	0.974*

* Bağımsız Örnek t Testi

** Mann Whitney U Test(ortanca (çeyreklerarası aralık))

Çalışmaya alınan gebelerin neonatal sonuçlar açısından değerlendirildiğinde hem bebeklerin doğum ağırlıkları hem de 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Doğum indüksiyonu obstetrik pratiğinde oldukça sık kullanılmaktadır. İndüksiyonun başlangıç noktası olan serviksin olgunlaşması için birden fazla metod olmasına rağmen, en iyi metodun hangisi olduğu ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır(7-10, 58, 59). Doğum indüksiyonunda seçilen bir ajanın etkinliği 24 saat içerisinde vajinal doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır(58, 60).

Yaptığımız bu çalışmada nullipar ve multipar gebe gruplarında çift balon kateter kullanarak servikal kısalma hızlarını göstermeyi amaçlanmış olup çalışmanın temel bulgusu olarak servikal kısalma hızlarının her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamasına rağmen vajinal doğum ile sonuçlanan vakalar multipar gebe grubunda daha fazla oranda bulundu. Buna neden olan ise olgunlaşmış bir serviksin myometriumunda daha fazla oksitosin reseptörü bulunması ve kontraksiyonların daha efektif olmasıdır.

Doğumun başarılı bir şekilde olması için en önemli engel serviksin indüksiyona vereceği yanıttır. Bu amaçla farmakolojik ve mekanik yöntemler denenmiştir. Farmakolojik yöntemlerin başında prostoglandin analogları gelir. Bunların arasında prostoglandin E₁ (misoprostol), prostoglandin E₂ (dinoproston) ve prostoglandin F_{2α} yer almaktadır. Ayrıca doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanımı da en çok uygulanan yöntemler arasındadır(61-63).

Mekanik yöntemlerden biri olan balon kateterler (çift balon kateter ve foley kateter) hem amniyonun desiduadan ayrılmasını sağlarken aynı zamanda servikal bası ile lokal prostoglandin salınımı uyararak servikste olgunlaşmayı sağlamaktadır. Balon kateter doğum indüksiyonunda farmakolojik ajanlara göre nispeten daha yeni olan bir tekniktir. Balon kateter uygulaması ile elde edilen veriler diğer indüksiyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha az oranda sezaryene yol açtığı belirtilmektedir (64). Ayrıca balon kateter uygulamasının basit olması ve ciddi sistemik yan etkilerinin olmaması gibi avantajları da mevcuttur (65). Çift balon kateterin foley kateterden farkı ise hem eksternal hem internal servikal osu bası yapması ve foley kateter ile kıyaslandığında başarısızlık oranlarının daha az olmasıdır (66). Prostoglandin kullanımı balon kateter ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranlarda uterin taşisistoli geliştiği ve balon kateter uygulamasına prostoglandin eklemenin ek fayda sağlamadığı başka bir çalışmada gösterilmiştir (67). Çalışmamızda çift balon kateter başka bir yöntemle

karşılaştırılmamış olmakla birlikte doğum indüksiyonu başarısında özellikle multipar gebelerde oldukça etkili bulunmuştur.

Çalışmamızdaki sezaryen oranlarına bakıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Nullipar hasta grubunda sezaryene gitme oranı multipar hasta grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Multipar gebelerin çift balon kateter uygulamasından sonra %70'i vajinal yol ile doğum yapmıştır. Nullipar gebelerde bu oran düşük olmakla birlikte (%30) balon uygulaması sonrası servikal açıklığı 4 cm'yi geçenler vajinal yol ile doğurmuştur. Nullipar gebe grubunda en sık sezaryen nedeni ilerlemeyen eylem olup bu grupta balon uygulaması sonrasında servikal açıklık 4cm'nin altında kalan gebelerdir. Servikal silinme hızları her ne kadar her iki grupta benzer olsa da 6. saatten sonra eylemi devam eden gebelerde silinme oranı nullipar gebe grubunda %50 iken multipar gebe grubunda %40 olarak bulunmuştur. Multipar gebelerde nulliparlara göre silinme oranı daha düşükken de vajinal doğum şansı daha yüksek olduğu için her iki grupta silinme hızları benzer olmasına rağmen vajinal doğum oranı multipar gebelerde daha yüksek oranda saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Sezaryen endikasyonları incelendiğinde ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen olan olguların nullipar hasta grubunda multipar hasta grubuna göre çoğunlukta olduğu görüldü.

Balon kateter uygulaması mekanik dilatasyon ve ferguson refleksi gibi fizyolojik yollarla doğumu sağlamaktadır. Oluşan indüksiyon etkisi farmakolojik ajanlardan daha düşük seviyede olduğundan multipar hasta grubunda neden daha etkili olduğunu açıklamaktadır. Fetal distress ise multipar hasta grubunda hiç gözlenmezken primipar hasta grubunda gözlenmiştir.

Doğum eylemi başlamadan önce myometrial hazırlık dönemi yaşanır. Oksitosin reseptör sayısı artar, prostoglandin reseptör sayısı artar. Prostoglandinler gap junctionları arttırarak oksitosin reseptörleri üzerinden yaptığı etkiyi arttırmaktadır. Serviksin gerilmesi ile salgılanmaya başlayan prostoglandin; oksitosin reseptörlerinin ve gap junctionların sayısını arttırır. Balon kateter uygulamasında ise prezente olan fetal kısım servikse yeterli baskı uygulamadığı durumlarda fetal baskıyı taklit ederek servikal olgunlaşma için gerekli olan endojen prostoglandin salınımını uyarır (68). Bu durum çift balon kateterin etkinliğini arttırmaktadır.

Farmakolojik ajanlar, özellikle prostoglandin analogları, daha fazla uterin taşisistoliye neden olmakla birlikte bu oranlar balon kateter uygulamasında daha az görülmektedir (67). 2012 yılında Jozwiak ve arkadaşlarının yaptığı Cochrane derlemesinde mekanik yöntemlerin uterin taşisistoli riskini azalttığı fakat sezaryen oranlarını değiştirmedğini bildirmişlerdir (52). Son Cochrane derlemesinde de (2019) 6 çalışmanın sonucunda balon kateter uygulamasında uterin hiperstimülasyon ve buna bağlı olarak fetal distress oranlarının vajinal PGE₂'ye göre 3 kat daha az olduğu (RR 0.35, 95% CI 0.18 - 0.67) bildirilmiştir. Ayrıca vajinal doğum oranlarında da çok az fark olduğu bildirilmiştir (RR 1.01, 95% CI 0.82 - 1.26)(69). Yine 2012 yılında Cromi ve arkadaşları çift balon kateter ile vajinal dinoprostonu karşılaştırmışlar ve mekanik yöntemle 24 saat içinde daha yüksek doğum oranlarını bulmuşlardır. Ayrıca sezaryen oranları arasında fark bulamamışlardır (70). Bu çalışmalara ek olarak yaptığımız bu çalışmada multipar ve nullipar hasta gruplarında uterin hiperstimülasyon izlenmedi.

Çalışmamızın sekonder amaçlarına bakacak olursak; her iki grup gebenin; indüksiyon başlangıcı ile balon kateterin çıkma zamanları ile doğum arasındaki süre, aktif eylem süresi (4cm açıklıktan doğuma kadar olan süre), uterin hiperstimülasyon, doğum şekli ve sonucu, eylemde fetal distress nedenli sezeryan oranı, ilerlemeyen eylem oranı, doğum sonrası APGAR skorları 1.,5. dakika ve indüksiyon nedenleri karşılaştırdık.

Multipar ve nullipar hastaların balon atma sürelerine bakıldığında nullipar olan grupta ortalama 593±622 dakika, multipar olan grupta ise 315±129 dakika olarak saptanmıştır. Bu süreler incelendiğinde çift balon kateterin multipar hasta grubunda daha hızlı şekilde etki ettiği sonucu elde edilmiştir. Her iki grupta vajinal doğum yapan gebelerin aktif eylem süreleri karşılaştırıldığında multipar olan hasta grubunda 190 dakika daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta servikal kısalma hızı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu göstermektedir ki; balon uygulaması hem multipar hem de nullipar gebelerde doğum indüksiyonunda benzer etkiye sahip olmakla birlikte vajinal doğum başarısı açısından nullipar gebelerde daha az etkilidir. Yani balon uygulaması sonrası servikal silinme hızları, servikal açılma düzeyi ve balonun atma süreleri benzer olup balon attıktan sonraki aşamada aktif doğum eylemine giren gebeler içinde multiparlarda eylem ilerleyip vajinal doğum gerçekleşirken nullipar gebelerde eylemin ilerlemesi durmakta ve ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen oranları nullipar gebelerde daha fazla

olmaktadır. Çalışmanın kapsamı sürecinde yani 8 saatlik süreçte (genel olarak balon atana kadarki zaman) balon hem multipar hem de nullipar gebelerde benzer etkiye sahip olmakla birlikte bu süreçten sonra eylemin ilerlememesi ve sezaryen oranları nullipar gebelerde daha fazla oranda olmaktadır. Vajinal prostoglandin ile yapılan doğum indüksiyonlarında servikal olgunlaşma için nullipar gebelerde multipar gebelere göre daha yüksek miktarda prostoglandin ihtiyacı olduğu ve servikal olgunlaşma süresinin multiparlarda daha kısa olduğu bildirilmiştir (71). Ayrıca prostoglandin ile yapılan doğum indüksiyonlarında servikal olgunlaşma sonrası doğum için nullipar gebelerde multipar gebelere göre oksitosinle augmentasyon ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür (72). Yani nullipar ve multipar gebelerde doğum indüksiyonunda servikal olgunlaşma için multipar ve nullipar gebelerde medikal yöntemlerde süre ve ilaç miktarı açısından fark saptanmışken çalışmamızda balon kateter ile iki grup arasında süre açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak medikal servikal olgunlaşma uygulamasında oksitosin ihtiyacı nulliparlarda daha fazla olmaktadır. Çalışmamızda da servikal olgunlaşma açısından iki grup arasında fark olmamakla birlikte doğum süreci takibi çalışma protokolüne dahil edilmediği için augmentasyon ihtiyacı sonuçları karşılaştırması yapılmamıştır. Sonuç olarak balon kateter uygulaması nullipar ve multipar gebelerde benzer etkiye sahipken servikal olgunlaşma sonrası süreç başka faktörlerden de etkilenebileceği için vajinal doğum başarısı açısından balon kateter uygulaması nullipar gebelerde multipar gebeler göre daha az etkili olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde balon kateter uygulaması ile uterin atoni arasında ilişkiyi gösteren çalışma yoktur. Yine literatür ile uyumlu olmayan bir bulgu ise çalışma sırasında koryoamniyonitin hiçbir vakada görülmemesiydi. Bu durum çalışmaya dahil edilen vaka sayısının az olması ve doğum eylemi takibinin aynı çalışmacı tarafından yakinen yapılması ile açıklanabilir.

Çalışmada her iki gruptaki bebeklerin doğum kiloları, 1. ve 5. dakika APGAR skorlamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çift balon kateterin postnatal sonuçlar üzerine olumsuz etki etmemektedir. Diğer yöntemlerin aksine çalışmamız boyunca uterin hiperstimülasyon, koryoamniyonit, intrauterin exitus, postpartum hemoraji, postpartum atoni izlenmedi. 26 çalışmanın derlendiği sistematik bir derlemede düşük risk grubundaki gebelerde ayaktan (hastaneye yatmadan) uygulanan balon kateterin düşük komplikasyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (73). Doğum

indüksiyonu için transservikal balon uygulamasının komplikasyonları ile ilişkili olarak yapılan ve 84 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede intrapartum maternal enfeksiyon %11, postpartum enfeksiyon %3,3 ve neonatal enfeksiyon %4,6 oranında saptanmıştır (74). Çift balon ve tek balon kateter uygulamasının intrapartum enfeksiyon ve postpartum kanama açısından benzer risk oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (75). Çalışmamızda maternal ve neonatal komplikasyon görülmemesinin nedeni; vaka sayısının az olması ve eylemin aynı araştırmacı tarafından yakın takip edilmesi ile açıklanabilir.

Ülkemizde yaygın kullanımı olmayan çift balon kateterin kullanımı ve klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızın kısıtlılıkları; örneklem sayısının küçük olması, hasta memnuniyetinin sorgulanmamış olmasıdır. Çift balon kateterin foley kateter ile karşılaştırıldığında maliyetinin daha fazla olması ise başka bir dezavantajdır fakat tekrar kullanım seçeneği de mevcuttur. Ülkemizde klinik etkinliğini tam olarak kanıtlayabilmek için daha geniş hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğum indüksiyonu obstetri pratiğinde en çok kullanılan uygulamalardan biridir. Doğum indüksiyonun başarılı olabilmesi için öncelikle servikal olgunlaşmanın olması gerekmektedir. Yeterli servikal olgunlaşmanın olmadığı durumlarda doğumun sezaryen ile sonuçlanma ihtimali artmaktadır.

Servikal olgunlaşma için en iyi yöntem hem anne hem fetus için güvenli olan ve anneye en az rahatsızlık veren yöntemdir. Bu ajan doğum eylemini başarılı bir şekilde uyarmalı, serviksi doğuma hazır hale getirmelidir. Doğum eylemini uyarmak için en sık kullanılan farmakolojik ajanlar; oksitosin, prostoglandinler ve analoglarıdır. Mekanik yöntemler ise çift balon kateter ve foley kateterdir.

Yapılan bu çalışmada mekanik bir yöntem olan çift balon kateterin nullipar ve multipar hasta gruplarındaki etkinliğini karşılaştırdık. Multipar olan hasta grubunda uygulanan yöntem ile daha yüksek oranda vajinal doğum gerçekleşti. Nullipar olan hasta grubunda sezaryen olan hastaların yüksek çoğunluğu ilerlemeyen eylem nedeni oldu. Çift balon kateter multipar olan hasta grubunda doğum indüksiyonu için daha elverişli dururken, etkinliğinin kanıtlanması için daha geniş çaplı kitlelerde yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ashton DM. Elective delivery at less than 39 weeks. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2010;22(6):506-10.
2. Care A. Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. NICE Clinical Guidelines, No 62. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press; 2008.
3. labor APBNIo. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstetrics Gynecology*. 2009;114:386-97.
4. Laws P, Sullivan E. Australia's mothers and babies 2002. 2004. AIHW National Perinatal Statistics Unit (Perinatal Statistics Series No 28): Sydney.
5. Cocks DP. Significance of initial condition of cervix uteri to subsequent course of labour. *British medical journal*. 1955;1(4909):327.
6. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(4):698-704.
7. Atad J, Bornstein J, Calderon I, Petrikovsky BM, Sorokin Y, Abramovici H. Nonpharmaceutical ripening of the unfavorable cervix and induction of labor by a novel double balloon device. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(1):146-52.
8. Yuen PM, Pang HY, Chung T, Chang A. Cervical ripening before induction of labour in patients with an unfavourable cervix: a comparative randomized study of the Atad ripener device, prostaglandin E2 vaginal pessary, and prostaglandin E2 intracervical gel. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;36(3):291-5.
9. Atad J, Hallak M, Auslender R, Porat-Packer T, Zarfati D, Abramovici H. A randomized comparison of prostaglandin E2 oxytocin, and the double-balloon device in inducing labor. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;87(2):223-7.
10. Atad J, Hallak M, Ben-David Y, Auslender R, Abramovici H. 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):29-32.

11. Swekson PC. Anatomical Variations in the Female Pelvis: The Caldwell-Moloy Classification. The Radiological Society of North America; 1947.
12. Sherwin BB. Estrogenic Effects on Memory in Women a. Annals of the New York academy of sciences. 1994;743(1):213-30.
13. House M, McCabe R, Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. Clinical Anatomy. 2013;26(1):97-104.
14. Yu SY, Tozzi CA, Babiarz J, Leppert PC. Collagen changes in rat cervix in pregnancy—polarized light microscopic and electron microscopic studies. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1995;209(4):360-8.
15. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. Reproduction (Cambridge, England). 2012;143(4):429-38.
16. Word RA, Li X-H, Hnat M, Carrick K, editors. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. Seminars in reproductive medicine; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY
17. Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. Journal of cell science. 2005;118(7):1341-53.
18. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. Biology of reproduction. 2011;84(5):1053-62.
19. Timmons BC, Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. Reproductive sciences. 2007;14(8):53-62.
20. OZASA H, TOMINAGA T, NISHIMURA T, TAKEDA T. Lysyl oxidase activity in the mouse uterine cervix is physiologically regulated by estrogen. Endocrinology. 1981;109(2):618-21.
21. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ, editors. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. Seminars in immunology; 2007: Elsevier.

22. Kilarski WM, Dupont E, Coppen S, Yeh H-I, Vozzi C, Gourdie RG, et al. Identification of two further gap-junctional proteins, connexin40 and connexin45, in human myometrial smooth muscle cells at term. *European journal of cell biology*. 1998;75(1):1-8.
23. Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2):227-33.
24. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(6):1315-21.
25. Luthy DA, Malmgren JA, Zingheim RW. Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(5):1511-5.
26. Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(3):628-33.
27. Vroenenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, Van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(4):690-7.
28. Lyndon-Rochelle M, Holt V, Easterling T, Martin D. Vaginal delivery after caesarean section triples risk of uterine rupture. *New Engl J Med*. 2001;345:3-8.
29. Josefson D. Vaginal delivery after caesarean section triples risk of uterine rupture. *Bmj*. 2001;323(7304):68.
30. Rageth JC, Juzi C, Grossenbacher H. Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(3):332-7.
31. McMahon MJ, Luther ER, Bowes Jr WA, Olshan AF. Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. *New England journal of medicine*. 1996;335(10):689-95.
32. Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, Varner MW, Leveno KJ, Hauth JC, et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):224.

33. Depp R. Obstetrics: normal and problem pregnancies. Churchill Livingstone Publishing; 2002.
34. Clark SL, Yeh S, Phelan JP, Bruce S, Paul RH. Emergency hysterectomy for obstetric hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(3):376-80.
35. Stanco LM, Schrimmer DB, Paul RH, Mishell Jr DR. Emergency peripartum hysterectomy and associated risk factors. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(3):879-83.
36. Chestnut DH, Eden RD, Gall SA, Parker R. Peripartum hysterectomy: a review of cesarean and postpartum hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 1985;65(3):365-70.
37. Zhang J, Troendle J, Reddy UM, Laughon SK, Branch DW, Burkman R, et al. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(4):326. e1-. e10.
38. Sokol RJ, et al., Yaklaşım: James R. Scott, Philip J. Disaia, Charles B. Hammond, William N. Spellacy Danforth DN, 1994: p. 521-561.
39. Arias F, Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2000. 43(3): p. 455-468.
40. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol*. 1964;24(2):266-8.
41. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(4):805.
42. Tanrıkulu İ. Gebelerin serviks uzunluğunun transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi ve spontan preterm doğumun öngörülmesinde serviks uzunluğunun yeri. 2006.
43. Swan JM, du Vigneaud V. The Synthesis of L-Glutaminyl-L-asparagine, L-Glutamine and L-Isoglutamine from p-Toluenesulfonyl-L-glutamic Acid¹. *Journal of the American Chemical Society*. 1954;76(12):3110-3.
44. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(2 Part 1):386-97.
45. ACOG. ACOG Practice Bulletin 10: Induction of labor. American College of Obstetricians and Gynaecologists Washington, DC; 1999.

46. Ramwell P, Leovey E, Sintetos A. Regulation of the arachidonic acid cascade. *Biology of reproduction*. 1977;16(1):70-87.
47. DeRuiter J. Prostaglandins and the Eicosanoids. *Principles of drug action*, Fall. 2002:1-28.
48. Katzung B. *Basic and clinical pharmacology*. p803-815. Appleton & Lange. 1995.
49. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):Cd001338.
50. Crane J, Bennett K, Young D, Windrim R, Kravitz H. The effectiveness of sweeping membranes at term: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 1997;89(4):586-90.
51. Eaton C, F. Cohn, and C. Bollinger, Laminaria tent as a cervical dilator prior to aspiration-type therapeutic abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 1972. 39(4): p. 533-537.
52. Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BWJ, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(3).
53. Onge RDSaGTC, Preinduction cervical ripening: a comparison of intracervical prostaglandin E2 gel versus the Foley catheter. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1995. 172(2): p. 687-690.
54. Chung JH, et al., A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol–Foley catheter for labor induction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2003. 189(4): p. 1031-1035.
55. Hadi H, Cervical ripening and labor induction: clinical guidelines. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2000. 43(3): p. 524-536.
56. Adair CD, Nonpharmacologic approaches to cervical priming and labor induction. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2000. 43(3): p. 447-454.
57. Stubblefield PG, Laminaria and other adjunctive methods, in *Second- Trimester Abortion*. 1981, Springer. p. 135-161.
58. Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4).
59. Women's NCCf, Health Cs. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman: RCOG press; 2008.

60. Talaulikar VS, Arulkumaran S. Failed induction of labor: strategies to improve the success rates. *Obstetrical & gynecological survey*. 2011;66(11):717-28.
61. Aran T, Osmanağaoğlu MA, Şahin M, Bozkaya H. DÜŞÜK DOZ OKSİTOSİN PROTOKOLÜ İLE DOĞUM İNDÜKSİYONUNUN SONUÇLARI. *Bozok Medical Journal*. 2012;12.
62. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. *National vital statistics reports*. 2003;52(10):1-113.
63. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of systematic reviews*. 2009(4).
64. Yıldırım GY, Köroğlu N, Tayyar A, Demirezen G, Tola EN. Uygun Olmayan Servikte Doğum İndüksiyonunda Çift Balonlu Kateter ve Vajinal Dinoprostonu Karşılaştıran Kontrollü Randomize Çalışmanın Ön Sonuçları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;38(1):40-5.
65. Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J, Arieli S, Caspi E, Bukovsky I. Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1996;51(10):621-7.
66. Salim R, Zafran N, Nachum Z, Garmi G, Kraiem N, Shalev E. Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118(1):79-86.
67. Chung JH, Huang WH, Rumney PJ, Garite TJ, Nageotte MP. A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol–Foley catheter for labor induction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(4):1031-5.
68. Obstetricians ACo, Gynecologists. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles; ACOG practice bulletin no. 106. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):192-202.
69. Kashanian M, Bahasadri S, Dehkordy AN, Sheikhansari N, Eshraghi N. A comparison between induction of labor with 3 methods of titrated oral misoprostol, constant dose of oral misoprostol and Foley catheter with extra amniotic saline infusion (EASI), in women with unfavorable cervix. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2019;33:115.

70. Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, Agosti M, Serati M, Marchitelli G, et al. A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):125. e1-. e7.
71. Murphy A, Jalland M, Murphy A, Quinn M. Use of vaginal prostaglandin gel before induction of labour. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1980;20(2):84-6.
72. Al Taani M. Comparison of prostaglandin E2 tablets or Foley catheter for labour induction in grand multiparas. 2004.
73. Diederens M, Gommers J, Wilkinson C, Turnbull D, Mol B. Safety of the balloon catheter for cervical ripening in outpatient care: complications during the period from insertion to expulsion of a balloon catheter in the process of labour induction: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(9):1086-95.
74. Gommers JS, Diederens M, Wilkinson C, Turnbull D, Mol BW. Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;218:73-84.
75. Yang F, Huang S, Long Y, Huang L. Double-balloon versus single-balloon catheter for cervical ripening and labor induction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(1):27-34.

