



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL KANUNİ
SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DOĞUM İNDÜKSİYONU BAŞARISININ
ÖNGÖRÜLMESİNDE UTEROSERVİKAL AÇININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Emrah Dağdeviren

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL KANUNİ
SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DOĞUM İNDÜKSİYONU BAŞARISININ
ÖNGÖRÜLMESİNDE UTEROSERVİKAL AÇININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Emrah Dağdeviren

Tez danışmanı: Op Dr Berna Aslan Çetin

Tez yöneticisi: Doç Dr Mehmet Aytaç Yüksel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen başta Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. İsmail Özdemir olmak üzere; Doç.Dr. Gökhan Yıldırım'a, Doç.Dr. Ali Gedikbaşı'na, Doç.Dr. İbrahim Polat'a, Doç.Dr. Volkan Ülker'e, Doç.Dr. Alev Aydın'a, Doç.Dr. Özgür Akbayır'a, Doç.Dr. Mehmet Aytaç Yüksel'e, Doç.Dr. Aytül Çorbacıoğlu Esmer'e, Doç.Dr. Necdet Öncü'ye, Doç.Dr. Kerem Doğa Seçkin'e, Op.Dr. Gonca Yetkin Yıldırım'a, Op.Dr. Nadiye Köroğlu'na, Op.Dr. Aysu Akça'ya, tezimin oluşumunda yardımcı olan Op. Dr. Berna Aslan Çetin'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca omuz omuza çalıştığımız tüm uzmanlarımız ve asistan arkadaşlarıma, çalışmam süresince çok emeği geçen Dr Göknur Topçu'ya, Dr Fuat Kısıroğlu'na,

Yaşam boyu yanımda olan sevgili aileme, katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
3.MATERYAL METOT.....	17
4.BULGULAR.....	21
5.TARTIŞMA.....	24
6.SONUÇ.....	27
7.KAYNAKÇA.....	28

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ANP: Atrial natriüretik peptid

BNP: Brain natriüretik peptid

BPU: Baş pelvis uyumsuzluğu

C/S: Sezaryen doğum

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

CRH: Kortikotropin releasing hormon

hCG: Human koryonik gonadotropin

İUMF: İntrauterin mort fetus

LEEP: Loop electrosurgical excision procedure

LH: Lüteinize edici hormon

N/D: Normal doğum

NO: Nitrik oksit

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

PAF: Platelet aktive edici faktör

PG(E₁-E₂-F₂-I₂-G₂-H₂): Prostaglandin(E₁-E₂-F₂-I₂-G₂-H₂)

SAT: Son adet tarihi

USA: Uteroservikal açığı

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR

Tablo 1: Bishop skörlama sistemi.....	12
Tablo 2: Doğum indüksiyonunda kullanılan oksitosin protokolleri.....	15
Tablo 3: İki grubun demografik verilerinin ve bulgularının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4: İki grubun uteroservikal açı değerlerine göre karşılaştırılması.....	23



ŞEKİLLER

Şekil 1: Servikal açılma ve fetal inişe göre doğum evreleri.....	4
Şekil 2: Doğum evrelerini düzenlediği düşünülen anahtar faktörler.....	6
Şekil 3: Uteroservikal açı ölçümü.....	19



ÖZET

Amaç: Uteroservikal açının doğum indüksiyonu başarısını öngörmedeki etkinliğini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamız Mayıs 2017 ve Kasım 2017 tarihleri arasında hastanemizde doğum indüksiyonu kararı verilen 18-35 yaş arasındaki nullipar, tek canlı fetus taşıyan, gebelik haftası 37-41 arasında olan 62 gebe üzerinde transvajinal ultrasonografi ile uteroservikal açı ölçülerek yapılmıştır. 10mg dinoprostona başlanmıştır. 24 saat içinde doğum eyleminin aktif fazına giren gebelerde indüksiyon başarılı, 24 saat içinde doğum eyleminin aktif fazına giremeyen gebelerde indüksiyon başarısız kabul edilmiştir. Aktif faza girmeden maternal veya fetal nedenlerle sezaryen olan gebeler çalışma dışında bırakılmıştır. Uteroservikal açı değerlendirilmesinde de 95 ve 105 derecenin altı ve üstü olarak 4 farklı grup oluşturulmuştur.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 62 gebenin 39'u 24 saat içinde aktif faza girmiş ve indüksiyon başarılı kabul edilmiştir. 23 gebe ise indüksiyondan sonra 24 saat içinde aktif faza girmemiş ve başarısız indüksiyon kabul edilip sezaryen olmuştur. Çalışmamızda başarılı kabul edilen grup ile başarısız kabul edilen grup arasında demografik özellikler; yaş, VKİ, sigara kullanımı, fetal doğum ağırlıkları ve uteroservikal açı ölçüm değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İndüksiyonu başarılı olan grupta servikal uzunluk daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,100$). Uteroservikal açının değerlendirilmesinde de her grup (95 derece üstü, 95 derece altı, 105 derece üstü, 105 derece altı) kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirilmiş, indüksiyonun başarısız ve başarılı olduğu gruplar karşılaştırılmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (95 derece için $p=0,337$, 105 derece için $p=0,746$)

Sonuç: Nullipar gebelerde doğum indüksiyonunun başarısını öngörmede uteroservikal açı başarılı bulunmamıştır. Daha büyük hasta gruplarının ve multipar gebelerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Doğum indüksiyonu, uteroservikal açı, nulliparite

ABSTRACT

Aim: To investigate the efficacy of the uterocervical angle foreseeing the success of labor induction.

Methods: Our study was conducted between May 2017 and November 2017 and uterocervical angles were measured with transvaginal ultrasonography of 62 nulliparous, 18-35 years old pregnant women with single live fetus between 37-41 gestational weeks. Induction with 10 mg dinoprostone was initiated. Induction was considered as successful if patients entered the active phase of labor within 24 hours, induction of labor was considered as failed if they could not enter the active phase of labor within 24 hours. Cesarean births due to maternal and fetal indications before entering active phase of labor were excluded from the study. In the evaluation of the uterocervical angle, 4 different groups were formed as below and above 95 and 105 degrees.

Results: Of the 62 pregnant women who participated in the study, 39 entered the active phase within 24 hours and the induction of labor was considered successful. 23 women did not enter active phase within 24 hours after induction and accepted as failed induction and caesarean section was performed. Demographic characteristics between the group that was accepted as successful and the group that was accepted as failed were; age, BMI, tobacco use, fetal birth weights and uterocervical angle measurement values and there was no statistically significant difference ($p > 0,05$). Although the cervical length was shorter in the vaginal delivery group, no statistically significant difference was found ($p = 0,100$). In the assessment of uterocervical angle, each group (95 degrees above, 95 degrees below, 105 degrees above, 105 degrees below) was evaluated separately within themselves and the groups in which induction was successful and failed were compared and there was no statistically significant difference ($p = 0.337$ for 95 degrees, $p = 0.746$ for 105 degrees)

Conclusion: The uterocervical angle was not found to be successful in predicting the success of induction of labor in nulliparous pregnancies. More studies of larger patient groups and multiparous pregnancies are needed.

Keywords: Induction of labor, uterocervical angle, nulliparity.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum indüksiyonu, membran rüptürü olsun ya da olmasın doğum eyleminin spontan olarak başlamasından önce kontraksiyonların uyarılmasıdır. İndüksiyon hem anne hem de fetus için gebeliğin devamının yararlı olmadığı durumlarda endikedir. ABD’de 1991 de %9,5 olan doğum indüksiyon insidansı 2011’de %23,2 ye çıkarak 2 kattan fazla artmıştır (1). Doğum indüksiyonunun birçok komplikasyonu vardır ve bu nedenle doğum indüksiyon başarısının değerlendirilmesi önemlidir.

Doğum indüksiyonun başarısının değerlendirilmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (2-10). Doğum indüksiyonunun başarısını öngörmeye olumlu faktörler; multiparite, düşük VKİ, uygun serviks ve doğum ağırlığının 3500 gramın altında olmasıdır (4,5). Başarıyı etkileyen faktörlerden en önemlisi servikal uygunluktur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ultrasonografik parametreler doğum eyleminin yönetiminde ve preterm doğum öngörüsünde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. USA’nın doğum eylemi (preterm, term) öngörmeye etkinliğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (11-14). Bu çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın amacı USA’nın nullipar miadında gebelerde doğum indüksiyonu başarısını öngörmeye etkinliğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Doğum eyleminin fizyolojisi, doğum eyleminin özellikleri ve doğum indüksiyonu olmak üzere genel bilgiler bölümü üç konu başlığında incelenmiştir (15).

2.1 DOĞUM EYLEMİNİN FİZYOLOJİSİ

Normal gebeliğin ilk 36-38 haftasında, myometrium hazırlık sürecinde, ancak tepkisizdir. Eş zamanlı olarak, servikte erken bir yeniden yapılanma evresi başlar, fakat serviks yapısal bütünlüğünü korur. Bu uzun süren uterin sessizlik dönemini takiben, myometriumdaki yanıtsızlığın ortadan kalktığı, serviksin yumuşayıp silindiği ve yapısal bütünlüğünün kaybedildiği bir geçiş evresi başlar. Doğum eyleminin başlangıcına anne ve fetustan gelen endokrin ve parakrin sinyaller neden olur.

Doğum gebelikte myometrium ve servikte meydana gelen majör fizyolojik değişikliklere karşılık gelen üst üste binen 4 uterin evreye bölünmüştür (16-19). Doğumun bu evreleri: birinci evre-başlangıç (sessizlik), ikinci evre-hazırlık, üçüncü evre-ilerleme (doğum eylemi), dördüncü evre- iyileşme (puerperium) evresidir.

2.1.1. Doğumun 1. Evresi (Uterin Sessizlik ve Servikal Yumuşama)

İmplantasyonla beraber myometriumda bir sessizlik başlar. Bu sessizlik dönemi gebeliğin sonuna kadar devam eder. Bazen ilerleyen haftalarda uterusta zayıf kasılmalar olabilir. Eyleme yol açmayan bu zayıf kasılmalar Braxton Hicks kontraksiyonları veya yalancı doğum olarak değerlendirilir (20,21).

Gebe olmayan kadınlarda serviks kapalı ve serttir. Yeniden yapılanmanın ilk evresi yumuşama olarak tanımlanan doku kompliyansındaki artışla karakterizedir, ancak serviks hala serttir. Gebeliğin 4-6. haftalarında, alt segmentin yumuşadığını ilk kez Hegar tanımlamıştır ve bu bulgu gebeliğin tanısında kullanılmıştır (22).

Servikal yumuşama; artmış damarlanma, stromal hipertrofi, glandüler hipertrofi ve hiperplazi ile ekstraselüler matrikste bileşimsel veya yapısal değişimler sonucu gelişir (19, 23-25). Matriksteki bu değişimlerin klinik önemi kollajen ve elastin sentezi veya bağlanmasındaki kalıtsal defektleri olan kadınlarda servikal yetmezlik prevalansının artmış olması ile desteklenmiştir (26-30).

2.1.2 Doğumun 2. Evresi (Doğum Eylemine Hazırlık)

Doğum eylemine hazırlanmak için doğumun 1. evresindeki myometrial sakinlik uterin uyarma ve aktivasyon olarak adlandırılan duruma kadar ertelenmelidir. 2. evre gebeliğin son 6-8 haftasındaki ilerleyici uterin değişikliklerden oluşur.

Myometriumda kontraksiyonlara hazırlanmak için değişiklikler olur. Kontraksiyonla ilişkili proteinler; oksitosin reseptörü, prostaglandin F reseptörü ve konneksin 43 olarak sıralanabilir (31). Bir diğer kritik gelişim ise istmustan alt uterin segment oluşumudur.

Servikal değişiklikler 2. evrede bağ dokusu değişikliklerini kapsar, bu durum servikal olgunlaşma olarak adlandırılır. Yumuşamadan olgunlaşma fazına geçiş kontraksiyonlar başlamadan haftalar veya günler önce başlar. Matriksteki proteoglikanların ve glikozaminglikanların toplam miktarı ve bileşimleri değişir. Kollajen liflerinin çapı ve lifler arası boşluk artar. Kollajen liflerinin ayrılması doku bütünlüğü kaybına ve doku kompliyansına yol açar.

Prematür servikal olgunlaşmayı engelleyecek bir tedavi yoktur. Servikal yetmezliğin tedavisinde servikal serklaj kullanılmaktadır (32). Bunun tersine doğum indüksiyonu için servikal olgunlaşmayı başlatan tedaviler, doğrudan prostaglandin E₂ ve prostaglandin F_{2α} uygulanmasını içerir.

2.1.3. Doğumun 3. Evresi (Doğum Eylemi)

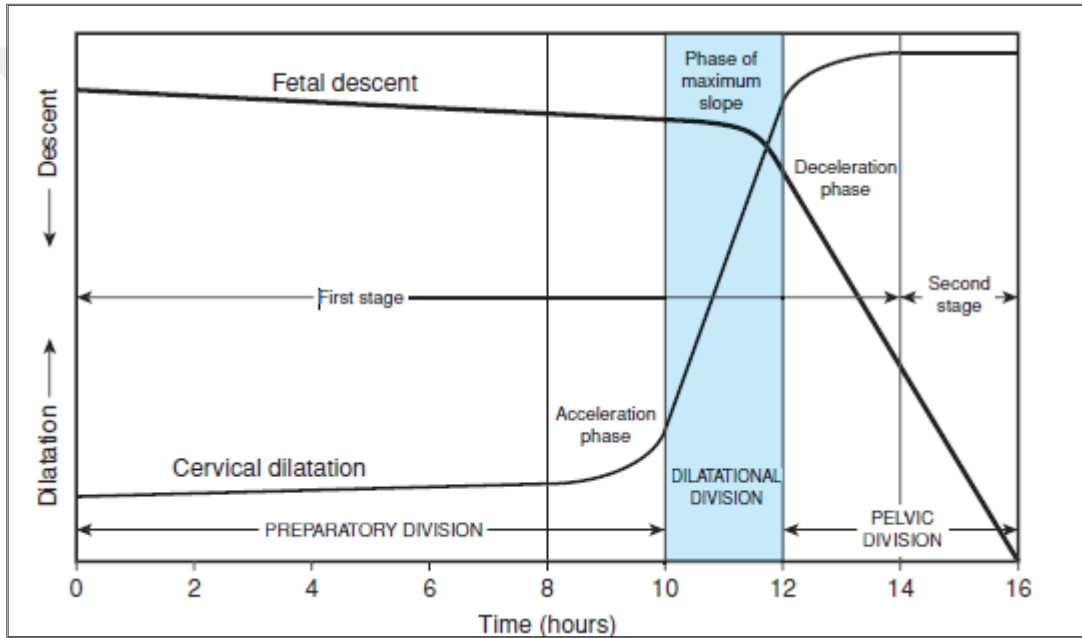
Bu evre 3 bölüme ayrılan aktif doğum eylemiyle eş anlamlıdır.

2.1.3.1 Servikal silinme ve açılma evresi (1. evre): Yeterli sıklık, yoğunluk ve uzunluktaki uterin kontraksiyonların servikal incelmeye oluşturacak konuma gelmesiyle başlar. Serviksin tam açılıp fetal başın geçişine izin verecek şekle gelmesiyle son bulur.

Serviksin mekanik olarak gerilmesi uterin aktiviteyi artırır. Bu olay Ferguson Refleksi olarak tanımlanmıştır (33). Normal doğum eylemi süresince kontraksiyon yoğunluğu belirgin değişiklik göstermektedir. Özellikle spontan doğum süresince kontraksiyonların meydana getirdiği amniyotik basınç yaklaşık ortalama 40mmHg'dir, fakat 20-60mmHg arasında değişebilir. Üst segment kontraksiyon

süresince sertken, alt segment yumuşaktır. Üst segment kasılır, geri çekilir ve fetusu iter ve kontraksiyonlara yanıt olarak, yumuşak alt segment ve serviks açılır. Alt segment incilmesi ve üst segment kalınlaşmasının bir sonucu olarak fizyolojik retraksiyon halkası oluşur. Alt segment incilmesi çok fazla olduğunda halka belirginleşir patolojik retraksiyon halkası oluşur.

Kontraksiyon süresince alt segment ve serviksin direnci daha az olduğundan serviks üzerine bir merkezkaç etkisi uygulanır. Fetusun gelen kısmı uterus ve serviks alt bölümüne basınç uygulamaya devam ettiği sürece, membranların rüptürü servikal açılmanın engellenmesine neden olmaz.



Şekil 1: Servikal açılma ve fetal inişe göre doğum evreleri (34)

Servikal açılma latent ve aktif faz olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Aktif faz, akselerasyon (hızlanma), maksimum eğim ve deselerasyon (yavaşlama) evresi olarak alt bölümlere ayrılır (34). Latent fazın süresi çok değişkendir ve dışarıdan gelen faktörlere duyarlıdır. Sedasyon latent fazı uzatırken, myometrial stimülasyon kısaltabilir. Latent fazın süresi doğum eylemi üzerine daha az etkiye sahip iken akselerasyon fazının özellikleri genellikle eylemin sonucunu öngörebilir. Aktif faz sırasında servikal açılmanın tamamlanması gelen kısmı çevreleyen serviksin retraksiyonu ile başarılır. Servikal açılma tamamladığında ilk evre biter.

2.1.3.2. Fetal iniş evresi (2. evre): Nullipar gebelerin çoğunda, fetal başın angajmanı doğum eylemi başlamadan önce gerçekleşir. Baş, eylemin ileri evrelerine kadar inmeyebilir. Aktif iniş genellikle servikal açıklık bir süre ilerledikten sonra gerçekleşir. Serviks tam açıldıktan sonra fetusun atılmasındaki en önemli kuvvet gebenin karın içi basıncıdır. Gebe ıkınarak karın kaslarını kasar ve bu basıncı artırır.

2.1.3.3. Plasentanın atılma evresi (3. evre): Bu evre fetusun doğumundan hemen sonra başlar ve plasenta ve membranların ayrılmasını ve atılmasını kapsar.

2.1.4. Doğumun 4. Evresi (Puerperium)

Myometrium doğumdan hemen sonra ve yaklaşık bir saat boyunca, kontraksiyon ve retraksiyonunu sürdürerek sert durumda kalmaya devam eder. Bu kanamayı önlemek için doğrudan büyük uterus damarlarına basınç uygulamasını ve lümenlerinin trombozunu sağlar. Uterin involüsyon, serviks onarımı, laktogenez başlar.

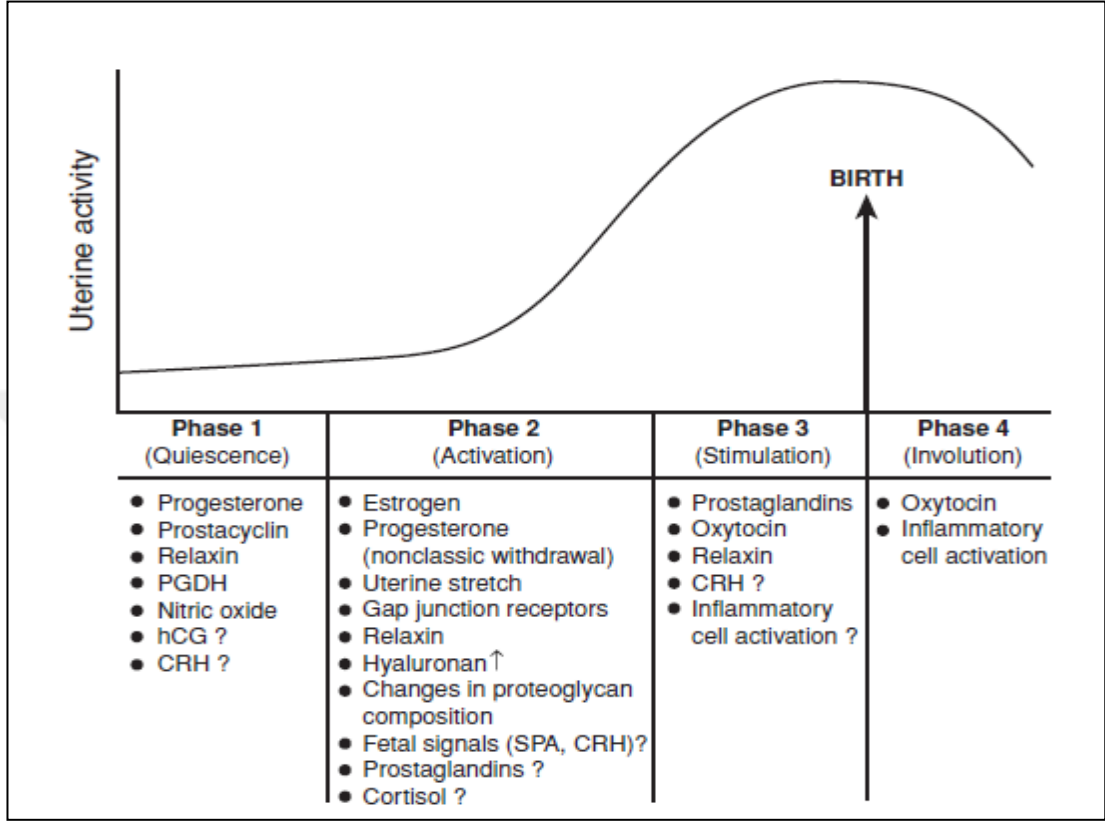
2.1.5. Partürişyonun biyokimyasal regülasyonu:

Doğum eyleminin başlamasını düzenleyen mekanizmalarla ilgili 2 teori vardır. Birincisi gebeliği devam ettiren faktörlerin kaybına ve ikincisi doğumu başlatan faktörlerin sentezine odaklanır. Bazı araştırmacılar doğumun başlaması için ilk uyarıcı kaynağın matür fetus olduğunu ileri sürmektedirler. Diğer araştırmacılar da artmış miktarda üretilen uterotonin ya da bunların myometriumdaki reseptörlerinin sayısındaki artışı en olası neden olarak ileri sürmüşlerdir(15).

Myometrial kontraksiyon için aktin myozin etkileşimi zorunludur. Kontraksiyonu başlatan ajanlarda etkilerini myometrial hücrelerdeki hücre içi sitozolik kalsiyum konsantrasyonu arttırarak ya da ligand veya voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre dışı kalsiyumun içeri girişine izin vererek gerçekleştirirler. Myometrial gap junctionlar ve hücre yüzey reseptörleri de kontraksiyonda etkilidir. Serviksin açılması, servikal stromaya belirgin lökosit girişiyle karakterizedir (35,36).

Östrojen myometrial kontraksiyonları aktive ederken progesteron inhibe eder. Progesteron reseptör antagonisti mifepristonun gebeliğin geç dönemlerindeki gebelerde doğum eylemi ya da düşüğü başlatmadaki etkileri daha az olsa da servikal

olgunlaşma ve uterotoninlere duyarlılığı arttırmada bazı etkilere sahip olduğu görülmüştür (37-39). Myometrial hücre-hücre iletişimde progesteron kontraksiyonla ilişkili proteinlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur.



Şekil 2:Doğum evrelerini düzenlediği düşünülen anahtar faktörler (40)

G proteinine bağlı reseptörler uterin sessizliği sürdürmek için seks steroidleri ile uyumlu çalışır. Beta adrenoreseptörler myometrial relaksasyon oluşturmak cAMP uyarılarının prototipi olarak görev yapar. Bu reseptöre bağlanan ajanlar (ritodrin ve terbütalin) preterm eylemde tokoliz amaçlı kullanılmıştır. Relaksin pubik ligamentlerin uzamasına, servikal olgunlaşmaya, vajinal relaksasyona, myometrial kontraksiyonların inhibisyonuna yol açar.

Prostaglandinler sıklıkla uterotoninler olarak düşünülmektedirler ancak farklı etkilere sahiptirler ve bazen düz kas gevşetici olarak etki ederler. PGI₂ ve PGE₂ relaksasyon, PGF_{2α} kontraksiyon yapar.

2.2. DOĞUM EYLEMİNİN ÖZELLİKLERİ

Doğum eyleminin başlangıcını tanımlamak için birçok yöntem kullanılır. Bunlardan biri düzenli ağrılı kontraksiyonların başlama zamanıdır. Ancak bu her zaman gerçek bir eylemi göstermez. Yalancı doğum eylemi spontan durabilir ya da hızlıca etkin kontraksiyonlar oluşturacak şekilde ilerleyebilir. Doğum eyleminin başladığını tanımlayan diğer bir yöntem ise doğumhaneye yatış için başvuru sırasındadır. Membranları intakt olan gebede servikal açılmanın 3-4 cm veya daha fazla olması doğum eyleminin başladığını düşünmemiz için yeterli bir eşik değerdir.

2.2.1. Doğum Eyleminin Birinci Evresi

2.2.1.1. Latent faz: Friedman'ın tanımladığı gibi doğum eyleminin latent fazı, gebenin düzenli kontraksiyonlarının başlaması ile başlar. Latent faz gebelerin çoğunda , açılma 3-5cm olduğunda son bulur. Latent faz kavramı doğum eylemini anlamada büyük öneme sahiptir, çünkü latent dönemi de içine alacak olursak doğum eylemi oldukça uzun bir süreçtir. Nullipar gebelerde 20, multiparlarda 14 saatten fazla olan latent faz uzamış olarak tanımlanmıştır (41). Pariteden bağımsız olarak uzamış latent fazın insidansı %3-4 olarak bildirilmiştir (42). Friedman uzamış latent fazın fetus ve gebede morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemediğini bildirmiştir (43).

2.2.1.2. Aktif doğum eylemi: Friedman nullipar gebelerde aktif fazın ortalama süresinin 4,9 saat olduğunu bildirmiştir (44). Fakat 3-4 saatlik oldukça geniş bir standart sapma aralığı vardır; bu nedenle istatistiksel olarak maksimum aktif faz süresinin 11,7 saat olduğu bildirilmiştir. Gerçekte servikal açılma hızı, minimum 1,2cm/saatten 6,8cm/saate kadar bir aralığa sahiptir. Friedman ayrıca multipar gebelerde aktif fazın bir miktar daha hızlı (minimum 1,5cm/saat) ilerlediğini buldu (43). İniş aktif dilatasyon evresinin geç fazlarında başlar.

Nullipar gebelerin %25'inde ve multipar gebelerin ise %15'inde doğum eyleminin aktif faz anormallikleri ile komplike olduğu bildirilmiştir (42). Friedman aktif faz sorunlarını ilerleme ve durma anormallikleri olarak ayırmıştır (43). Aktif fazda uzama, nullipar gebelerde saatte 1,2cm'den az açılma ve 1cm'den daha az iniş demektir. Multipar gebeler için ise uzama saatte 1,5cm'den az açılma ve 2 cm'den az

iniş olarak tanımlamıştır. Açılmanın durması 2 saat süresince servikal değişiklik olmaması, inişin durmasını ise 1 saat boyunca inişin olmaması olarak tanımlanmıştır.

2.2.2. Doğum Eyleminin İkinci Evresi

Bu evre servikal açılma tamamlanınca başlar ve fetusun doğması ile sonlanır. Bu süre multipar gebelerde ortalama 20 dakika iken , nullipar gebelerde 50 dakikadır, fakat süre oldukça değişkendir (45). Vajina ve perinesi önceden gevşemiş, çok doğurmuş gebelerde, tam açık olduktan sonra itici ıkınma kuvveti doğumun tamamlanması için yeterli olabilir. Tersine dar pelvisi, iri bir fetusu olan veya rejyonel analjezi veya sedasyondan dolayı ıkınamayan gebelerde ikinci evre uzayabilir. Robinson ve arkadaşları artmış VKİ'nin doğumun 2. Evresini etkileyeceğini bulmuşlardır (46).

2.2.3. Doğum Eyleminin Süresi

Bölgesel analjezi yapılmayan nullipar gebelerde, birinci ve ikinci evrenin ortalama süresinin yaklaşık 9 saat olduğu ve 95. persantilin üzerinde ise 18,5 saat olduğu bildirilmiştir (45). Bu süre multipar gebeler için ise yaklaşık 6 saat olup 95. persantilin üzerinde 13,5 saattir. Doğum eyleminin başlama zamanı servikal değişikliklere yol açan düzenli, 3-5 dakikada bir gelen ağrılı kontraksiyonlar olarak tanımlanmıştır.

2.2.4. Normal Doğum Eyleminin Özeti

Doğum eylemi kısa sürmesi ve çok sayıda biyolojik değişikliklerin olması ile karakterizedir. Spontan doğum eylemine girmiş gebelerin çoğu, yardımsız bırakılırsa, doğum sayısına bağlı olmaksızın, spontan doğum eylemine girdikten sonra yaklaşık 10 saat içinde doğuracaktır. Yetersiz uterus aktivitesi çok sıktır ve anormal doğum eyleminin düzeltilebilir bir nedenidir. Bu nedenle normal doğum eyleminin süresi beklenen normları aşmışsa sezaryen doğum dışındaki girişimler de (örneğin oksitosin infüzyonunun başlanması) düşünülmelidir.

2.3.DOĞUM İNDÜKSİYONU

Doğum indüksiyonu membran rüptürü olsun ya da olmasın doğum eyleminin spontan olarak başlamasından önce kontraksiyonların uyarılması olarak tanımlanır.

Servikal açıklık ve silinme olmadığında doğum indüksiyonu, servikal olgunlaştırma ile başlar ve serviksi yumuşatmak ve açmak için prostaglandinler kullanılır.

Destekleme (augmentasyon), servikal açılma ve fetal inişin başarısız olması nedeniyle yetersiz olduğu düşünülen spontan kontraksiyonların uyarılmasını tanımlar. Birleşik Devletlerde 1991’de %9,5 olan doğum indüksiyon insidansı 2011’de %23,2’ye çıkarak 2 kattan fazla artmıştır (1). İnsidans uygulamalara göre değişkenlik göstermektedir. Doğumların yaklaşık %20’sinde indüksiyon, %35’inde de augmentasyon amacıyla oksitosin kullanılmaktadır.

2.3.1. Endikasyonları

Doğum indüksiyonu, anne veya fetus için gebeliğin devamının yararlı olmadığı durumlarda endikedir. En sık endikasyonları, doğum eylemi olmaksızın membran rüptürü, oligohidroamnios, gestasyonel hipertansiyon, güven vermeyen fetal durum, miad aşımı ve kronik hipertansiyon ile diyabet gibi maternal hastalıklardır (47).

2.3.2 Kontrendikasyonları

Doğum indüksiyonunun kontrendikasyonları, doğumu olanaksız kılan durumlarla benzerdir. Maternal kontrendikasyonlar, önceki uterin insizyonun tipi, daralmış pelvik anatomi, anormal plasentasyon ve aktif herpes enfeksiyonu ya da servikal kanser gibi durumlardır. Fetusla ilgili nedenler iri bebek, ağır hidrosefali, malprezentasyon veya güven vermeyen fetal iyilik durumudur.

2.3.3. Riskleri

Doğum indüksiyonu ile ilişkili maternal komplikasyonlar sezaryen doğum, koryoamnionit, uterin skar rüptürü ve uterin atoniye bağlı postpartum kanamadır.

2.3.3.1. Sezaryen oranı: Sezaryen oranı özellikle indüksiyon uygulanan nulliplarlarda artmıştır (48, 49). Bazı çalışmalarda 2 ya da 3 kat artmış risk bildirilmiştir (50-52). Ayrıca bu oranlar indüksiyon sırasında serviksin uygunluğu, yani Bishop skoru ile ilişkilidir (53, 54). Serviksi uygun olmayan bir nullipar gebede indüksiyon öncesi servikal olgunlaştırma yapılması indüksiyonla ilişkili artmış sezaryen riskini azaltmamaktadır (55). Spontan doğum eylemi başlayanlarla karşılaştırıldığında Bishop skoru 7 ve üzerinde olan gebelerde bile elektif indüksiyon

sonrası sezaryen oranı anlamlı şekilde artmaktadır (56). Fetal başın duruşu ve pozisyonu başarı oranlarını etkileyebilir. Örneğin 41 haftanın üzerinde olup başın angaje olmadığı nullipar gebelerde başın angaje olduğu olgularla karşılaştırıldığında sezaryen oranı 12 kat artmıştır (57).

Elektif doğum eylemi indüksiyonunun sezaryen doğum riskini arttırdığı iddiası tartışmalıdır. Birçok çalışmada, spontan doğum eylemi ile indüklenmiş doğum eylemi karşılaştırılmıştır. Osmundson ve arkadaşları, serviksi uygun olan ya da olmayan 39 ile 41 hafta arasında elektif indüksiyon uyguladıkları 4000'den fazla olguda sezaryen doğum oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (58, 59).

2.3.3.2.Koryoamnionit: Doğum augmentasyonu için sıklıkla amniyotomi seçilmektedir. Doğum eyleminin aminiomyotomi ile yönetildiği gebelerle, doğum eylemi spontan başlayanlar kıyasığında koryoamnionit riski artmıştır (60).

2.3.3.3.Uterin insizyon rüptürü: Uterin insizyon öyküsü olan kadınlarda doğum eylemi sırasında olabilecek uterin rüptürler katastrofik olabilirler. Lydon-Rochelle ve arkadaşları, uterin skarı olanlarda spontan doğum eyleminin rüptür riskini 3 kat arttırdığını belirtmişlerdir (61). Prostaglandin olmaksızın yalnızca oksitosinle doğum indüksiyonunda risk 5 kat, prostaglandin kullanıldığında ise risk 15,6 kat artmıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2013d) uterin skarı olan gebelerde servikal olgunlaşma ve indüksiyon için misoprostol kullanımını uygun görmemektedir (62).

2.3.3.4.Uterin atoni: İndüksiyon ve augmentasyon yapılan postpartum gebelerde postpartum atoni ve kanama çok sıktır. İnate kanama ile birlikte atoni, postpartum histerektominin sık görülen nedenlerindendir (63). Yapılan bir çalışmada, 553 acil peripartum histerektominin %17'si doğum indüksiyonu ile ilişkilidir (64). Bateman ve arkadaşları Birleşik Devletlerde 1994 ve 2007 yılları arasında peripartum histerektominin %15 oranında arttığını bildirmişlerdir (65). Bu artış daha fazla doğum indüksiyonu uygulanmasına ve atoni oranındaki artışa bağlanmıştır. Bailit ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde elektif indüksiyon histerektomi oranlarında 3 kattan fazla artış ile ilişkiliydi (66).

2.3.4.Başarılı İndüksiyonu Etkileyen Faktörler

Doğum indüksiyonunun başarısını birçok faktör arttırabilir ya da azaltabilir. Olumlu faktörler multiparite, vücut kitle indeksinin (VKİ)<30 olması, uygun serviks ve doğum ağırlığının<3500gram olmasıdır (4,5). Kominiarek ve arkadaşları hem nulliparlarda hem de multiparlarda aktif faz ve tam servikal açıklığa ulaşmada doğum süresinin yüksek VKİ tarafından olumsuz etkilendiğini bulmuşlardır (67).

Elektif indüksiyonun multiparların %97 ve nulliparların %76'sında vajinal doğumla sonuçlandığı, fakat indüksiyonun olgun bir servikte daha başarılı olduğu bildirilmiştir (68). İndüksiyon ile artmış sezaryen doğum riski özellikle uygun olmayan bir servikte, indüksiyon deneme süresinden güçlü bir şekilde etkilenebilmektedir (69). Simon ve Grobman, maternal ve neonatal morbiditede anlamlı bir artış olmaksızın vajinal doğumu gerçekleştirmek için olguların çoğunda indüksiyon sırasında 18 saat gibi uzun bir latent faza izin verilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (70). Rouse ve arkadaşları membran rüptüründen sonra minimum 12 saatlik oksitosin indüksiyonu uygulanmasını önermektedir (71).

2.3.5. İndüksiyon Öncesi Servikal Uygunluk ve Servikal Olgunlaşma

Serviksin durumu, başarılı bir doğum indüksiyonu için önemlidir ve servikal olgunlaşma veya servikal uygunluk olarak tanımlanmıştır. İndüksiyon öncesi servikal olgunlaşma olarak tanımlanan servikal uygunluğu arttırabilen farmakolojik ve mekanik yöntemler vardır.

İndüksiyon sonucunu öngörmede kullanılan kantitatif yöntem Bishop tarafından tanımlanan skorlama yöntemidir (72). Bishop skorunun yetersiz oluşu, vajinal doğum için indüksiyonun başarısını azaltmaktadır. Bishop skorunun 9 ve üzerinde olması indüksiyonun başarılı olma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

Laughon ve arkadaşları Bishop skorunu basitleştirmek için nullipar gebelerde analiz yapmışlardır. Yalnızca servikal açıklık, seviye ve silinme ile vajinal doğum arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (73). Bu 3 parametreyi içerecek şekilde basitleştirebilen bir Bishop skoru orijinal Bishop skoru ile karşılaştırıldığında benzer veya düzeltilmiş bir pozitif veya negatif öngörü değerine sahiptir.

Bishop skoruna alternatif olarak Hartfield ve arkadaşları transvajinal olarak servikal uzunluğun indüksiyon başarısını öngörmeye kullandığı 20 çalışmanın metaanalizini yapmışlardır (10). Bu ve yapılan başka bir çalışmada servikal uzunluğun sonografik olarak ölçülmesinin indüksiyon başarısını öngörmeye Bishop skorundan üstün olmadığı bulunmuştur (74).

Tablo 1: Bishop skarlama sistemi (72)

BİSHOP SKORLAMA SİSTEMİ					
Servikal faktörler					
Skor	Açıklık (cm)	Silinme (%)	Seviye (-3 ile +2)	Kıvam	Pozisyon
0	kapalı	0-30	-3	sert	arkada
1	1-2	40-50	-2	orta	ortada
2	3-4	60-70	-1	yumuşak	önde
3	≥5	≥80	+1 - +2		

2.3.6. İndüksiyon Öncesi Servikal Olgulaştırma Yöntemleri

Gebelerin birçoğunda indüksiyon gerektiğinde serviks uygun değildir. Servikal olgunlaştırma için kullanılan yöntemler kontraksiyonları da uyarır ve böylece doğum indüksiyonu veya augmentasyonuna yardım eder.

2.3.6.1. Prostaglandin E₂ (Dinoprost): Dinoprost sentetik bir prostaglandin E₂ analogudur. Ticari olarak satılan 3 formu vardır; jel, yavaş salınımlı vajinal ovul ve suppozatuar. Jel ve yavaş salınımlı ovul yalnızca doğum indüksiyonundan önce servikal olgunlaşmada endikedir. İntraservikal uygulama için 0,5mg dinoprost içeren 2,5ml'lik jel formu (prepidil) vardır. Jel internal servikal osun tam altına boşaltılır. Her 6 saatte bir doz tekrarlanır. 24 saatte maximum 3 doz önerilir.

10 mg dinoproston içeren vajinal ovul (cervidil) servikal olgunlaştırma için onaylanmıştır. Kelly ve arkadaşları da 63 çalışmanın bir Cochrane derlemesini yapmışlar ve prostaglandinler kullanıldığında 24 saat içinde daha yüksek bir vajinal doğum oranı bildirmişlerdir. Ayrıca sezeryan doğum oranlarının da değişmediğini bulmuşlardır (75). Benzer sonuçlar intraservikal dinoproston jelin başka bir Cochrane derlemesinden sonra Boulvain ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (76). Son olarak, miadında doğum eylemi için foley katateri ile vajinal prostaglandin jeli karşılaştıran kör, randomize çalışmalarda, yapılan metaanalizlerle uyumlu olarak sezeryan doğum oranında fark saptanmamıştır (77-79).

Kullanımı sırasında dikkatli olunması gereken gruplar; astım, glokom, göz içi basıncı artışı ve membran rüptürü olan hastalardır. Yan etkileri uterin taşisistoli, hipertonus ve hiperstimülasyondur. Bu nedenle uygulamayı takiben uterin kontraksiyonlar ve fetal monitörizasyon yakından takip edilmelidir.

2.3.6.2. Prostaglandin E₁ (Misoprostol): Cytotec peptik ülseri önlemek için 100mcg veya 200mcg tabletler olarak onaylanan, sentetik bir prostaglandin E₁ analogudur. Doğum öncesi servikal olgunlaştırmada endikasyon dışı kullanılmaktadır. Vajinal ve oral olarak kullanılabilir ve oda ısısından etkilenmez. Yaygın olarak kullanılsa da misoprostolün endikasyon dışı kullanımı tartışmalıdır (80,81). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2013b), kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirliği nedeniyle ilacın kullanımı ile ilgili önerilerini tekrarlamıştır (47).

Bazı araştırmalar servikal olgunlaşma veya doğum indüksiyonu için vajinaya yerleştirilen misoprostol tabletlerin etkinliğinin intraservikal ya da intravajinal prostaglandin E₂ ile karşılaştırıldığında daha üstün veya eşdeğer olduğunu bulmuşlardır. 121 çalışmanın metaanalizi de bu bulguları doğrulamıştır (82). Misoprostol oksitosin ya da intravajinal veya intraservikal dinoproston ile karşılaştırıldığında doğumu 24 saat içinde gerçekleştirmektedir. Ancak uterin taşisistoli oranı artsa da, sezaryen oranı etkilenmemiştir. Dinoproston ile kıyaslandığında misoprostol oksitosin gereksinimini azaltır, fakat amniyotik sıvıya mekonyum pasajı sıklığını artırır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (2013b) 25 mcg vajinal dozu önermektedir (47). Prostaglandin E₁ tabletleri oral verildiğinde de etkilidir. Ho ve arkadaşları, yaptıkları randomize kontrollü çalışmada oral

misoprostol ile oksitosini karşılaştırmışlar ve benzer vajinal doğum oranları bulmuşlardır (83). Bir metaanalizde özellikle oral misoprostol ile dinoprostonu karşılaştıran beş çalışmada anlamlı şekilde daha düşük sezeryan oranları saptanmıştır (84). Bu metaanalizde ayrıca oral ile vajinal misoprostolü karşılaştıran iki çalışmada, oral misoprostol fetal kalp hızı değişikliklerinin eşlik ettiği daha düşük bir uterin taşisistoli oranıyla ilişkiliydi, fakat sezaryen doğum oranı veya diğer sonuçlar yönünden anlamlı fark yoktu.

2.3.6.3.Mekanik yöntemler: Bunlar ekstraamniyotik salin infüzyonu ile birlikte veya tek başına transservikal foley katater uygulaması, higroskopik servikal dilatörler ve membran sıyırmadır. 71 randomize çalışmanın metaanalizinde Jozwiak ve arkadaşları prostaglandinlerle karşılaştırdığında mekanik yöntemlerin uterin taşisistoli riskini azalttığını, fakat sezaryen oranını değiştirmediğini bildirmişlerdir (85). Oksitosinle mekanik yöntemleri karşılaştıran çalışmada mekanik yöntemlerle daha düşük sezaryen oranı bulunmuştur. Foley katater yerleştirilmesiyle intravajinal dinoproston ovülü karşılaştıran başka bir metaanalizde benzer sezaryen doğum ve daha az uterin taşisistoli oranları bulunmuştur (78).

Higroskopik dilatörler; servikal sekresyonları emerek şişerler ve mekanik dilatasyon sağlarlar. Doğal (laminaria) ve sentetik (polivinil alkol polimeri) formları bulunur. Servikal kanal içine laminaria benzeri dilatatör uygulaması önceleri sadece gebelik terminasyonunda kullanılırken bugün servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda da kullanılmaktadır.

2.3.7. İndüksiyon ve Augmentasyon Yöntemleri

Doğum indüksiyonu amniotomi, prostaglandinler ve oksitosin kullanımı ya da bunların kombinasyonu ile yapılabilir. İndüksiyon öncesi servikal olgunlaşma sıklıkla eylemde gerçekleştiği için, bu ilaçların bazılarının indüksiyon etkinliğini belirlemek için yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir.

2.3.7.1.Prostaglanin E₁: Hem vajinal hem de oral misoprostol servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonunda kullanılmaktadır. Hofmeyr ve arkadaşları doğum indüksiyonu ajanları ile ilgili bir Cochrane derlemesi yapmışlardır (82). Vajinal misoprostol kullanımının gerektiğinde oksitosin indüksiyonu devam etme

koşulu ile sadece oksitosin kullanımına göre 24 saat içinde daha az başarısız olduğunu bildirmişlerdir.

Miad ya da miada yakın erken membran rüptürü veya uygun serviksi olanlarda doğum indüksiyonu için 100 mcg oral misoprostol ya da 25 mcg vajinal misoprostol uygulamasının intravenöz oksitosin uygulaması ile karşılaştırıldığında etkinlikleri arasında fark bulunamamıştır (86,87).

2.3.7.2. Oksitosin: Oksitosin, en etkili ve en çok kullanılan doğum indüksiyon, augmentasyon ve aynı zamanda düşük doz kullanıldığında efektif bir servikal olgunlaştırma ajanıdır. Oksitosin sentetik olarak elde edilen bir polipeptid hormondur . Oksitosin kullanımında herhangi bir yüksek riskli gebedekine benzer şekilde, fetal kalp hızı ve kontraksiyonların izlenmesi önerilmektedir.

Tablo2: Doğum indüksiyonunda kullanılan oksitosin protokolleri (88-91)

Regimen	Starting Dose (mU/min)	Incremental Increase (mU/min)	Interval (min)
Low-dose	0.5–1.5	1	15–40
	2	4, 8, 12, 16, 20, 25, 30	15
High-dose	4	4	15
	4.5	4.5	15–30
	6	6 ^a	20–40 ^b
^a With uterine tachysystole and after oxytocin infusion is discontinued, it is restarted at the previous dose and increased at 3 mU/min incremental doses. ^b Uterine tachysystole is more common with shorter intervals. Data from Merrill, 1999; Satin, 1992, 1994; Xenakis, 1995.			

Oksitosinin aminoasit yapısı arginin vazopressine benzer. Bu nedenle belirgin bir antidiüretik etkisi bulunur. Yüksek dozlarda kullanıldığında (20mU/dk) suyun renal klirensi azalır ve su intoksikasyonu ve buna bağlı konvülziyonlar hatta ölüm dahi olabilir. Nadiren dilüe edilmeden iv kullanılırsa hipotansiyon, myokardial iskemi ve göğüs ağrısına yol açmaktadır. Fetal kalp atım değişiklikleri ve fetal distress gelişirse kesilir ve tablo normale dönerse yeniden başlanabilir.

2.3.7.3. Amniotomi: Membranların bilerek açılması, bazen cerrahi indüksiyon olarak da tanımlanmaktadır. Membranların artifisyel olarak yırtılmasını

takiben endojen prostaglandinlerde artış olmakta ve bu da doğumu indüklemektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2013a) doğum eylemini hızlandırmak için amniotomi yapmayı önermektedir, fakat bu girişimin maternal ateş ve enfeksiyon riskini arttırabileceği konusunda da uyarmaktadır (60).

2.3.7.4. Membranların sıyrılması: Doğum indüksiyonu için membranların sıyrılması sık kullanılan bir uygulamadır. Birçok çalışma bu işlemin güvenilir olduğunu, miad aşımı sıklığını azalttığını, membran rüptürünü, enfeksiyon ve kanama sıklığını arttırmadığını göstermiştir. Bir metaanalizde membran sıyrmanın (stripping) enfeksiyon riskinde artış yapmaksızın 41. haftadan sonra doğurmamış gebe sayısını azalttığını bildirmişlerdir (92).

3.MATERYAL METOD

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniği ve perinatoloji polikliniğine Mayıs 2017-Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran ve maternal ya da fetal endikasyonlarla doğum indüksiyonu planlanıp perinatoloji ve doğumhane servislerine yatış işlemleri yapılan gebelerde prospektif olarak yapıldı. Fetal endikasyonları; miad aşımı, erken membran rüptürü, oligohidroamnios, intrauterin gelişme geriliği oluşturmaktaydı. Maternal endikasyonları da; preeklampsi, diyabet, gestasyonel diyabet, kolestaz, gestasyonel hipertansiyon oluşturmaktaydı.

18-35 yaş arası, nullipar, bishop skoru<4 olan, tek, canlı, vertex prezente fetuslu, gebelik haftası 37-41 olan (gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanmış ve ilk trimesterde yapılan ultrasonografi ile doğrulanmıştır) gebeler çalışmaya dahil edilmiştir.

Servikal operasyon (LEEP, konizasyon) öyküsü olan, geçirilmiş uterin cerrahisi olan (myomektomi), baş-pelvis uygunsuzluğu olan, çoğul gebelikler, non-vertex prezantasyonlar, İUMF saptanan gebeler, konjenital veya kromozomal fetal anomali tespit edilen gebeler çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmamızda indüksiyon planlanan hastalar indüksiyon başlanmadan önce değerlendirildi. Öncelikle sistemik ve obstetrik özgeçmişi, hikayesi dinlenerek detaylı anamnez alınarak hazırlanan çalışma kağıtlarına gerekli bilgiler not edildi. Abdominal USG ile fetal biometrik ölçümler alındı, servikal muayene yapılarak serviksin uygunluğu değerlendirildi. Daha sonra transvajinal proba servikal uzunluk ve uteroservikal açı ölçüldü ve not edildi.

Şu özellikler çalışma formuna not edilmiştir:

*Yaş

*Vücut kitle indeksi

*Gravide, parite, abortus, ektopik gebelik öyküsü

*Başvuru anında son adet tarihi ya da 1. trimester ultrasonografisine göre belirlenmiş gebelik yaşı

*Sigara kullanımı

*Geçirilmiş dilatasyon küretaj öyküsü

*Geçirilmiş konizasyon veya LEEP öyküsü

* Usg ile ölçülen biyometrik değerler

*Servikal uzunluk

*Uteroservikal açı

*İndüksiyon endikasyonu

*Bishop skoru

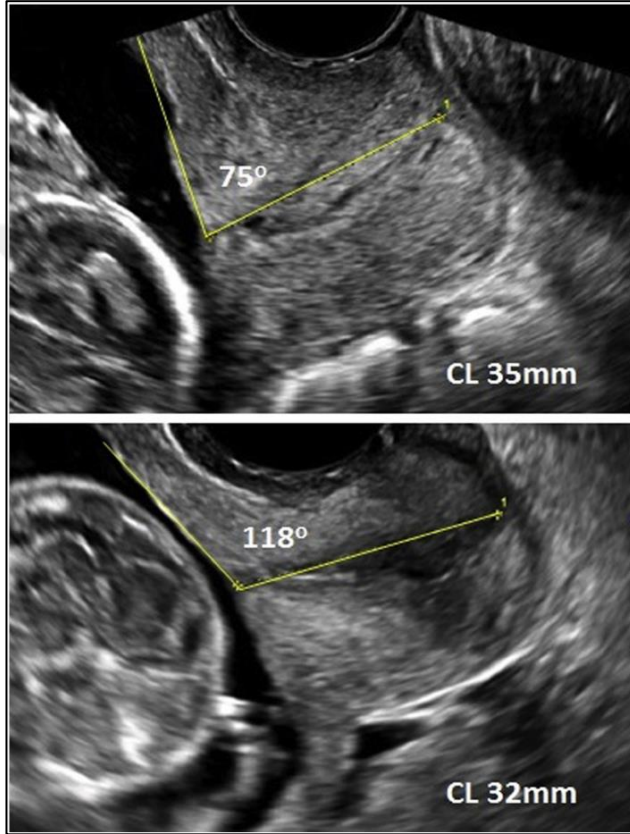
*Dinoproston uygulanma saati, çekilme saati, doğum saati

*Fetal doğum ağırlığı

İndüksiyon öncesi aynı kişi tarafından transvajinal USG ile servikal uzunluk ve USA ölçüldü. Mesane boşaltıldıktan sonra litotomi pozisyonunda transvajinal USG ile servikal değerlendirme yapıldı. Bütün servikal uzunluk ölçümleri standardizasyonu sağlamak amacıyla aynı hekim tarafından yapıldı. Vajinal proba lubrikan jel sürülerek kondom takıldı ve dışına steril jel sürüldü. Vajinal prob vajen içinde yavaşça ilerletilip, servikse bası yapmamasına özen gösterilerek serviksin sagittal görüntüsü elde edildi. Servikal ölçümler aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın 3/4'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapıldı. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçüldü ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulundu. Her gebede ölçüm üç kez yapıldı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk kaydedildi.

USA, anterior uterin segment ile servikal kanal arasında kalan üçgen bölgeden ölçülen açıdır. Ölçümlerimizde açının ilk doğrusu internal os ile eksternal os arasında endoservikal kanal boyunca çizildi. Servikal kanal eğri olsa da birinci doğru internal ve eksternal os arasına çizilen düz çizgi olarak belirlendi. İkinci doğru

internal ostan anterior uterin segment boyunca ideal olarak üç cm boyunca çizildi ve iki doğru arasındaki açı ölçüldü. Hunileşme durumunda arda kalan servikal kanal ölçüldü ve birinci doğru olarak belirlendi. Bu servikal kanalın en iç noktasından anterior uterin segmente çizilen çizgi ikinci doğru olarak belirlendi ve aradaki açı kaydedildi. Çalışmada; Mindray logic 7 dimension marka ultrasonografi ile 8-11 mHz transducer vajinal prob kullanılarak transvajinal ultrasonografi yapıldı.



Şekil 3: Uteroservikal açı ölçümü (11)

Doğum indüksiyonuna yavaş salınımlı 10 mg dinoproston (Prostaglandin E₂) vajinal ovül (Propess; Ferring, Copenhagen, Denmark) ile başlandı. Dinoprostonun posterior fornikse uygulanma saati indüksiyon başlangıç saati olarak kabul edildi ve çalışma kağıdına not edildi. Dinoproston yeterli servikal olgunlaşmayı sağladığında posterior forniksten çıkarıldı ve indüksiyona uterin kontraksiyonlar ve fetal kalp atım trasesi dikkate alınarak gerekli ve olması gereken dozlarda oksitosin ile devam edildi. 24 saat içinde doğum eyleminin aktif fazına giren gebelerde indüksiyon başarılı kabul edildi. Başarısız indüksiyon zamanı olarak literatürde belirtilen şekilde 24 saat kabul edildi (93, 94). 24 saat içinde doğumun

aktif fazı başlamamışsa indüksiyon başarısız kabul edildi ve başarısız indüksiyon endikasyonu ile sezaryenle doğum gerçekleştirildi. Doğum indüksiyonu başladıktan sonra aktif faza girmeden maternal ya da fetal nedenli herhangi bir endikasyonla sezaryen olan gebeler çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca çalışma kağıdına fetal doğum ağırlıkları da kaydedildi.

Kabul edilen zamanlara göre hastalar başarılı ve başarısız olarak gruplara ayrıldı. Ayrıca hastalar USA ölçümleri preterm doğum öngörüsünde başarılı olduğu gösterilen 95 ve 105 derece baz alınarak 95 derece altı ve üstü ile 105 derece altı ve üstü olarak gruplara ayrıldı (11). Bu gruplardaki gebeler de daha sonra başarılı ve başarısız olarak tekrar kendi içlerinde gruplandırıldılar.

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16.0) programı kullanılmıştır. Kolmogorov Smirnov ile dağılıma bakıldı. Eşit dağılım olanlarda student t testi, eşit dağılım olmayanlarda Mann Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verildi. Oranların birbirine kıyaslanması ki kare ve Fisher's exact testi ile yapıldı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza ait bulguları belirtirken indüksiyonu başarısız olan grup ile başarılı olan grup ayrı ayrı değerlendirildi. Doğum indüksiyon başarısını etkileyebilecek olası faktörler olan; yaş, sigara kullanımı, VKİ, servikal uzunluk, doğum kilosu, USA bu 2 grup arasında değerlendirildi.

Başarısız indüksiyon nedeniyle sezaryen uygulanan grupta toplam 23 gebe, başarılı indüksiyon grubunda 39 gebe mevcuttu.

Tablo 3: İki grubun demografik verilerinin ve bulgularının karşılaştırılması

	Başarısız (n=23)	Başarılı (n=39)	P
Yaş	26,00± 6,25	27,28± 5,29	0,293
VKİ (kg/m ²)	29,11± 2,84	28,77± 4,71	0,755
Sigara kullanımı	1 (%4,3)	2 (%5,1)	0,851
Servikal uzunluk (mm)	35,04± 7,55	31,56± 8,11	0,100
USA (°)	104,74± 19,07	107,59± 19,69	0,580
Fetal doğum ağırlığı (gr)	3119,78± 433,11	3188,76± 374,86	0,511

Doğum indüksiyonu başarılı olan 39 gebenin yaş ortalaması 27,28± 5,29 olarak bulunmuştur. Doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan 23 gebesinde yaş ortalaması 26,00± 6,25 olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık (p=0,293) bulunmamıştır.

Doğum indüksiyonu başarılı olan 39 gebenin VKİ ortalaması 28,77± 4,71 olarak bulunmuştur. Doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan 23 gebenin VKİ ortalaması 29,11± 2,84 olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık (p=0,755) bulunmamıştır.

Doğum indüksiyonu başarılı olan 39 gebeden 2 tanesi sigara içmekteydi. Doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan 23 gebeden 1 tanesi sigara içmekteydi. İstatistiksel açılarından anlamlı bir farklılık ($p=0,851$) bulunmamıştır.

Doğum indüksiyonu başarılı olan 39 gebenin servikal uzunluk ölçüm ortalaması $31,56 \pm 8,11$ mm olarak bulunmuştur. Doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan 23 gebenin servikal uzunluk ölçümü $35,04 \pm 7,55$ mm olarak bulunmuştur. Doğum indüksiyonu başarısız olan grubun servikal uzunluğu başarılı olan gruba göre daha uzun saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ($p=0,100$) bulunmamıştır.

Doğum indüksiyonu başarılı olan 39 gebenin fetal doğum ağırlığı ortalaması $3188,76 \pm 374,86$ gram olarak bulunmuştur. Doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan 23 gebenin fetal doğum ağırlığı ortalaması $3119,78 \pm 433,11$ gram olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ($p=0,511$) saptanmamıştır.

Doğum indüksiyonu başarılı olan 39 gebenin USA ölçüm ortalaması $107,59 \pm 19,69$ mm olarak bulunmuştur. Doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan 23 gebenin USA ölçüm ortalaması $104,74 \pm 19,07$ mm olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ($p=0,580$) saptanmamıştır.

USA'nın değerlendirilebilmesi için hastalar 95 derece ve 105 derece baz alınarak gruplara ayrıldı. 95 derecenin altındaki grup, 95 derecenin üzerindeki grup, 105 derecenin altındaki grup ve 105 derecenin üzerindeki grup olmak üzere 4 farklı grup oluşturuldu. Bu 4 farklı hasta grubunda, doğum indüksiyonu başarılı olan grup ve doğum indüksiyonu başarısız olup sezaryen olan grup ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 4: İki grubun uteroservikal açı değerlerine göre karşılaştırılması

	Başarısız (n=23)	Başarılı (n=39)	p değeri
<95 derece(n=15)	4(%26,7)	11(%73,3)	0,337
≥95 derece(n=47)	19(%40,4)	28(%59,6)	

	Başarısız (n=23)	Başarılı (n=39)	p değeri
<105 derece(n=28)	11(%39,3)	17(%60,7)	0,746
≥105 derece(n=34)	12(%35,3)	22(%64,7)	

USA 95 derecenin altında olan 15 gebe mevcuttu. Bu gebelerin 11 tanesinde indüksiyon başarılı oldu, 4 tanesinde indüksiyon başarısız olup sezaryen ile doğum gerçekleşti. Doğum indüksiyon başarısı açısından anlamlı bir farklılık ($p=0,337$) gösterilmemiştir. USA 95 derecenin üzerinde olan 47 gebe mevcuttu. Bu gebelerin 28 tanesinde indüksiyon başarılı oldu, 19 tanesinde indüksiyon başarısız olup sezaryen ile doğum gerçekleşti. Doğum indüksiyon başarısı açısından anlamlı bir farklılık ($p=0,337$) gösterilmemiştir.

USA 105 derecenin altında olan 28 gebe mevcuttu. Bu gebelerin 17 tanesinde indüksiyon başarılı oldu, 11 tanesinde indüksiyon başarısız olup sezaryen ile doğum gerçekleşti. Doğum indüksiyonunun başarısı açısından anlamlı bir farklılık ($p=0,746$) gösterilmemiştir. USA 105 derecenin üzerinde olan 34 gebe mevcuttu. Bu gebelerin 22 tanesinde indüksiyon başarılı oldu, 12 tanesinde indüksiyon başarısız olup sezaryen ile doğum gerçekleşti. Doğum indüksiyon başarısı açısından anlamlı bir farklılık ($p=0,746$) gösterilmemiştir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda uteroservikal açının doğum indüksiyonu uygulanan miadında nullipar gebelerde indüksiyon başarısını öngörmeye etkin olmadığını saptadık.

Doğum indüksiyonunun başarısını öngörebilmek için ultrasonografik parametreler birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu parametreler; USG ile elde edilen servikal uzunluk ölçümü (10, 74), posterior servikal açı ölçümü(6), servikal açıklık ölçümü(6), transperineal USG ile elde edilen fetal baş perine mesafesi ölçümü (95), 3 boyutlu USG ile elde edilen servikal hacim ölçümü (96), doppler USG ile elde edilen servikal vaskülarizasyon ölçümüdür (96).

Servikal doku matriks kollajen fiberlerden oluşur ve kardinal ve uteroservikal ligamanlar tarafından desteklenir. Serviks çevre pelvik organların ve büyüyen uterusun baskısı altındadır. Fizyolojik baskılar ve bireyin anatomisi internal osu ve serviks fonksiyonunu etkiler. Daha geniş bir USA uterin içeriğinin servikse daha fazla baskı yapmasına neden olur. Daha dar USA'da ise internal osa daha az direkt kuvvet uygulanacağı için dar USA servikal deformasyondan koruyucu olur. Yakın zamanda USA ile doğum eylemi (preterm, term) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir(11-14).

Bouzid A. ve arkadaşları tarafından 37-41 hafta arasında uterin kontraksiyon nedeniyle hastaneye başvuran 178 gebeyi içeren prospektif bir çalışma yapılmıştır ve gerçek doğum eylemi ile yalancı doğum eylemini ayırmak için servikal uzunluğun ve USA'nın etkinliği araştırılmıştır. Hastalar gerçek doğum eylemi ve yalancı doğum eylemi olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Gerçek doğum eylemi grubunda USA'nın daha geniş olduğu belirtilmiştir. USA için cut off değeri 123 derede alındığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak da USA'nın yalancı doğum eylemi ile gerçek doğum eylemini ayırt etmekte etkin olduğu saptanmıştır ve bu sayede gereksiz hospitalizasyondan kaçınılacağı ve obstetrik ve ekonomik kazançlar sağlanacağı belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda USA ve servikal uzunluk değeri indüksiyon başarısının öngörüsünde etkin saptanmamıştır. Bunun da nedeni Bouzid A. ve arkadaşlarının çalışmasında doğum eyleminin spontan başlamış olması, kontraksiyonları olan hastalarda USA'nın ölçülmüş olması ve multipar hastaların da çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir. Kontraksiyonu olan hastalarda uterusun

baskısı direkt servikse doğru olmaktadır ve USA bu durumdan etkilenebilmektedir. Çalışmamız kontraksiyonu olmayan nullipar gebelerde yapıldığı için sonuçlarımız Bouzid A. ve arkadaşlarından farklı saptanmıştır.

Yakın zamanda USA ile ilgili yapılan çalışmaların çok büyük kısmı preterm eylemde USA'nın başarısını öngörmeye yöneliktir. Dziadosz ve arkadaşları retrospektif kohort çalışmalarında USA ölçümünün tekiz gebeliklerde preterm doğum öngörüsünde etkinliğini 972 gebede incelemişlerdir (11). Gebelerin 16-24 gebelik haftaları arasında transvajinal USG ile ölçülen servikal uzunluk görüntüleri kullanılarak USA'ları ölçülmüştür. USA'ları 105 derece üzerinde ölçülenlerin 34. haftadan önce ve USA'ları 95 derece üzerinde ölçülenlerin ise 37. haftadan önce anlamlı şekilde daha fazla doğum yaptıklarını bulmuşlardır. Spontan preterm doğum öngörüsünde USA ölçümünün servikal uzunluk ölçümüne göre daha iyi sonuç verdiğini de bildirmişlerdir. Knight ve arkadaşları da ikiz gebeliklerde preterm doğum öngörüsünde servikal uzunluk ve USA'nın etkinliğini incelemişlerdir ve ikiz gebelerdeki spontan preterm doğum öngörüsünde 110 dereceden büyük USA değerinin servikal uzunluktan daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (12). Farràs Llobet ve arkadaşları ise 34'ü preterm, 241 tanesi de termde doğum yapmış hastaların servikal uzunluklarının ölçüldüğü USG görüntülerinden USA'yı ölçerek bir çalışma yapmışlardır ve 2. trimesterde geniş USA'nın spontan preterm eylemle ilişkili olduğunu saptamışlardır (13). Bu çalışmaların ortak noktası USA'nın ikinci trimesterde değerlendirilmiş olması ve erken doğum tehdidi olan kontraksiyonlu hastalarda bakılmasıdır. Bizim çalışmamıza ise miadında kontraksiyonu olmayan gebeler dahil edilmiştir. Miadında gebelerde alt uterin segmentin oluşması ve fetal başın angajmanı nedeniyle USA'da değişiklikler olabilmektedir. Ayrıca, 3. trimesterde servikal olgunlaşmayı sağlamak için fizyolojik değişiklikler olmaktadır (15), bu değişiklikler de USA'yı etkileyebilmektedir.

Servikal uzunluğun doğum indüksiyonu başarısındaki rolünü göstermeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (10, 74). Uzun ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada, servikal uzunluğun USG ile ölçülmesinin indüksiyon başarısını öngörmeye Bishop skorundan üstün olmadığı belirtilmiştir (74). 2007 yılında Hatfield ve arkadaşları 20 bilimsel çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz yapmıştır. Bu metaanalizde indüksiyon öncesi servikal uzunluğu

transvajinal USG ile ölçülen 3101 gebe değerlendirilmiştir. Çalışmaların heterojenitesi nedeniyle (indüksiyon başarısının tanımını da içeren) yazarlar sorunun hala yanıtlanamadığı sonucuna varmışlardır (10). Bizim çalışmamızda da servikal uzunluk doğum indüksiyonu başarılı olan grupta başarısız olan gruba göre daha kısa ölçülmüş olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Bazı çalışmalarda parite, VKİ, servikal uzunluk, maternal yaş, gestasyonel yaş birleştirilerek, bazı çalışmalarda ise parite, VKİ, servikal uzunluk, maternal boy birleştirilerek doğum indüksiyonu başarısı öngörülmeye çalışılmıştır (4, 97, 98). Bu çalışmalar doğum indüksiyonu başarısını öngörememiştir. Çalışmamızda maternal yaşın, VKİ'nin, fetal doğum ağırlığının ve sigara kullanımının doğum indüksiyonu başarısı öngörüsüne katkısının olmadığını saptadık.

Hasta sayımızın az olması ve doğum indüksiyonu başarılı olan hastalarda servikal değişiklikler başladıktan sonra USA'nın tekrar değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlı yanlarıdır.

6.SONUÇ

Doğum indüksiyonun başarısını öngörmeye günümüze kadar yapılan çalışmalar; USG ölçümleri (servikal uzunluk değeri, posterior servikal açı ölçümü, fetal baş perine ölçümü), yaş, VKİ, parite, fetal ağırlık, muayene bulguları ve klinik parametreler ile ilgiliydi. Biz de çalışmamızda doğum indüksiyonu yapılan hastalarda uteroservikal açığı ölçüp doğum indüksiyonu başarısını öngörmeye etkinliğini araştırmayı amaçladık ve doğum indüksiyonu başarısını öngörmeye etkin olmadığını saptadık.

Uteroservikal açıyla ilgili yakın zamanda yapılan çalışmaların büyük bir kısmı preterm doğum öngörüsünde etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgiliydi ve bu çalışmalarda farklı hasta gruplarında farklı açı değerlerinde (95 derece, 105 derece, 110 derece gibi) anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki amacımız 37-41 hafta arasında doğum indüksiyonu yapılan hastalarda uteroservikal açığı değerlendirmektir ve doğum indüksiyonu başarısını öngörme açısından anlamlı bulmadık. Doğum indüksiyonunda uteroservikal açığı değerlendiren daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

- 1) Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Mathews TJ. Births: final data for 2011. Natl Vital Stat Rep. 2013 Jun 28;62(1):1-69, 72.
- 2) Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Oct;24(5):538-49.
- 3) Çetinkaya ŞE, Söylemez F. Factors Affecting the Success of Birth and Birth Induction Methods. Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2013, 66 (1) p:25-32.
- 4) Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. Obstet Gynecol. 2006 Feb;107(2 Pt 1):227-33.
- 5) Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. Obstet Gynecol. 2009 Aug;114(2 Pt 1):261-7
- 6) Eggebø TM, Økland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KA. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(3):325-31.
- 7) Bartha JL, Romero-Carmona R, Martínez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Bishop score and transvaginal ultrasound for preinduction cervical assessment: a randomized clinical trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Feb;25(2):155-9.
- 8) Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, Aggarwal N. A new objective scoring system for the prediction of successful induction of labour. J Obstet Gynaecol. 2012 Feb;32(2):145-7.
- 9) Park KH, Kim SN, Lee SY, Jeong EH, Jung HJ, Oh KJ. Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Aug;38(2):198-204
- 10) Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2007 Aug;197(2):186-92.
- 11) Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2016 Sep;215(3):376.e1-7.
- 12) Knight JC, Tenbrink E, Sheng J, Patil AS. Anterior uterocervical angle measurement improves prediction of cerclage failure. J Perinatol. 2017 Apr;37(4):375-379.
- 13) Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Jun 6:1-4.

- 14) Bouzid A, Kehila M, Trabelsi H, Abouda HS, Ben Hmid R, Chanoufi MB. Sonographic landmarks to differentiate "false labor" and "early true labor" as a possible new application of ultrasound in labor ward. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Apr;46(4):363-366.
- 15) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrik Twenty-Fourth Edition. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. 2016
- 16) Casey ML, MacDonald PC: Human parturition: distinction between the initiation of parturition and the onset of labor. In Ducsay CA (ed): *Seminars in Reproductive Endocrinology*. New York, Thieme, 1993, p 272
- 17) Casey ML, MacDonald PC. The endocrinology of human parturition. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Sep 26;828:273-84.
- 18) Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm *Endocr Rev*. 2000 Oct;21(5):514-50.
- 19) Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007 Jan;25(1):69-79.
- 20) Alvarez H, Caldeyro R. Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg Gynecol Obstet*. 1950 Jul;91(1):1-13.
- 21) Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, Schlembach D, Saade GR. Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):23-9.
- 22) Hegar A: Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode. *Dtsch Med Wochenschr*, 1895; 21:565
- 23) House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol*. 2009 Oct;33(5):300-7.
- 24) Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995 Jun;38(2):267-79.
- 25) Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012 Apr;143(4):429-38.
- 26) Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta*. 2009 Mar;30(3):207-15.
- 27) Hermanns-Lê T, Piérard G, Quatresooz P. Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol*. 2005 Oct;27(5):407-10.
- 28) Paternoster DM, Santarossa C, Vettore N, Dalla Pria S, Grella P. Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy. *Minerva Ginecol*. 1998 Oct;50(10):441-3.

- 29) Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, al-Suleiman SA, Rahman MS. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med.* 2003 Sep;48(9):723-8.
- 30) Wang H, Parry S, Macones G, Sammel MD, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Sep 5;103(36):13463-7. Epub 2006 Aug 28.
- 31) Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):271-83.
- 32) Owen J, Mancuso M. Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Mar;39(1):25-33.
- 33) Ferguson JKW: A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73:359.
- 34) Friedman EA: Labor: Clinical Evaluation and Management, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978
- 35) Sakamoto Y, Moran P, Searle RF, Bulmer JN, Robson SC. Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening. *Clin Exp Immunol.* 2004 Oct;138(1):151-7.
- 36) Sakamoto Y, Moran P, Bulmer JN, Searle RF, Robson SC. Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2005 Aug;66(2):161-73.
- 37) Berkane N, Verstraete L, Uzan S, Boog G, Maria B. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jan;192(1):114-20.
- 38) Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod.* 1994 Jun;9 Suppl 1:131-61.
- 39) Chwalisz K, Garfield RE. Antiprogestins in the induction of labor. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 Sep 30;734:387-413.
- 40) Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction.* 2002 Jul;124(1):1-17.
- 41) Friedman EA, Sachtleben MR. Amniotomy and the course of labor. *Obstet Gynecol.* 1963 Dec;22:755-70.
- 42) Sokol RJ, Stojkov J, Chik L, Rosen MG. Normal and abnormal labor progress: I. A quantitative assessment and survey of the literature. *J Reprod Med.* 1977 Jan;18(1):47-53.
- 43) Friedman EA. An objective approach to the diagnosis and management of abnormal labor. *Bull N Y Acad Med.* 1972 Jul;48(6):842-58.
- 44) Friedman EA. Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 1955;6:567-89. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):216.
- 45) Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol.* 1989 Jul;74(1):85-7.

- 46) Robinson BK, Mapp DC, Bloom SL, Rouse DJ, Spong CY, Varner MW, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) of the Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2011 Dec;118(6):1309-13.
- 47) American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of labor. Practice Bulletin No. 107, August 2009, Reaffirmed 2013b
- 48) Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: A review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 1):628-33.
- 49) Luthy DA, Malmgren JA, Zingheim RW. Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Nov;191(5):1511-5.
- 50) Hoffman MK, Sciscione AC: Elective induction with cervical ripening increases the risk of cesarean delivery in multiparous women. *Obstet Gynecol* 2003; 101:7S.
- 51) Maslow AS, Sweeny AL. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term *Obstet Gynecol.* 2000 Jun;95(6 Pt 1):917-22.
- 52) Smith KM, Hoffman MK, Sciscione A: Elective induction of labor in nulliparous women increases the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101:45S.
- 53) Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr;105(4):698-704.
- 54) 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. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr;105(4):690-7.
- 55) Mercer BM. Induction of labor in the nulliparous gravida with an unfavorable cervix. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr;105(4):688-9.
- 56) Hamar B, Mann S, Greenberg P, et al: Low-risk inductions of labor and cesarean delivery for nulliparous and parous women at term. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:S215.
- 57) Shin KS, Brubaker KL, Ackerson LM. Risk of cesarean delivery in nulliparous women at greater than 41 weeks'gestational age with an unengaged vertex. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):129-34.
- 58) Osmundson SS, Ou-Yang RJ, Grobman WA. Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with a favorable cervix. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):601-5.
- 59) Osmundson SS, Ou-Yang RJ, Grobman WA. Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with an unfavorable cervix. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):583-7

- 60) American College of Obstetricians and Gynecologists: Dystocia and augmentation of labor. Practice Bulletin No. 49, December 2003, Reaffirmed 2013a
- 61) Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):3-8.
- 62) American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin 115, August 2010, Reaffirmed 2013d
- 63) Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, Varner MW, Leveno KJ, Hauth JC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):224-9.
- 64) Hernandez JS, Wendel GD Jr, Sheffield JS. Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988-2009. *Am J Perinatol*. 2013 May;30(5):365-70.
- 65) Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):63.e1-8.
- 66) Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, Gonzalez-Quintero VH, Hibbard JU, Ramirez MM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Mar;202(3):245.e1-245.e12.
- 67) Kominiarek MA, Zhang J, Vanveldhuisen P, Troendle J, Beaver J, Hibbard JU. Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):244.e1, 2011
- 68) Laughon SK, Branch DW, Beaver J, Zhang J. Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 May;206(5):419.e1-9.
- 69) Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1181-93.
- 70) Simon CE, Grobman WA. When has an induction failed? *Obstet Gynecol*. 2005 Apr;105(4):705-9.
- 71) Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):671-7.
- 72) Bishop eh. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol*. 1964 Aug;24:266-8.
- 73) Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2011 Apr;117(4):805-11.

- 74) Uzun I, Sık A, Sevket O, Aygün M, Karahasanoglu A, Yazıcıoğlu HF. Bishop score versus ultrasound of the cervix before induction of labor for prolonged pregnancy: which one is better for prediction of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Sep;26(14):1450-4.
- 75) Kelly AJ, Alfirevic Z, Dowswell T. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD007372.
- 76) Bouvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006971.
- 77) Jozwiak M, Oude Rengerink K, Benthem M, van Beek E, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, et al; PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2095-103.
- 78) Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder ML, van Pampus MG, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, et al. Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170(1):137, 2013a
- 79) Jozwiak M, ten Eikelder M, Oude Rengerink K, de Groot C, Feitsma H, Spaanderman M, et al, PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M study) and systematic review and meta-analysis of literature. *Am J Perinatol*. 2014 Feb;31(2):145-56.
- 80) Wagner M. Off-label use of misoprostol in obstetrics: a cautionary tale. *BJOG*. 2005 Mar;112(3):266-8.
- 81) Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG*. 2005 Mar;112(3):269-72.
- 82) Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10)
- 83) Ho M, Cheng SY, Li TC. Titrated oral misoprostol solution compared with intravenous oxytocin for labor augmentation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010 Sep;116(3):612-8.
- 84) Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):374-83.
- 85) Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD001233.
- 86) Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):593-601.

- 87) Lo JY, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Ruptured membranes at term: randomized, double-blind trial of oral misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr;101(4):685-9.
- 88) Merrill DC, Zlatnik FJ. Randomized, double-masked comparison of oxytocin dosage in induction and augmentation of labor. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep;94(3):455-63.
- 89) Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1):111-6.
- 90) Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire D. High-dose oxytocin: 20- versus 40-minute dosage interval. *Obstet Gynecol.* 1994 Feb;83(2):234-8.
- 91) Xenakis EM, Langer O, Piper JM, Conway D, Berkus MD. Low-dose versus high-dose oxytocin augmentation of labor--a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Dec;173(6):1874-8.
- 92) Bouvain M(1), Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD000451.
- 93) Park KH. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement in predicting failed labor induction and cesarean delivery for failure to progress in nulliparous women. *J Korean Med Sci.* 2007 Aug;22(4):722-7.
- 94) Park KH, Hong JS, Shin DM, Kang WS. Prediction of failed labor induction in parous women at term: role of previous obstetric history, digital examination and sonographic measurement of cervical length. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Apr;35(2):301-6.
- 95) Eggebø TM, Heien C, Økland I, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KA. Ultrasound assessment of fetal head-perineum distance before induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):199-204.
- 96) Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L. Three-dimensional power Doppler ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandin in prolonged pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005 Jul;24(7):933-9.
- 97) Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Models for the prediction of successful induction of labor based on pre-induction sonographic measurement of cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 May;17(5):315-22.
- 98) Verhoeven CJ, Oudenaarden A, Hermus MA, Porath MM, Oei SG, Mol BW. Validation of models that predict Cesarean section after induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):316-21.