T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

TERM GEBELERDE SERVİKAL OLGUNLAŞMA VE DOĞUM İNDÜKSİYONU AMACIYLA DİNOPROSTONE (PGE2) VAJİNAL OVÜL KULLANIMININ DOĞUM SÜRECİ VE OBSTETRİK SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. Ebru YASİN GÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

TERM GEBELERDE SERVİKAL OLGUNLAŞMA VE DOĞUM İNDÜKSİYONU AMACIYLA DİNOPROSTONE (PGE2) VAJİNAL OVÜL KULLANIMININ DOĞUM SÜRECİ VE OBSTETRİK SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. Ebru YASİN GÜL

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ……... i

TEŞEKKÜR ……... iii

KISALTMALAR ……... iv

TABLO DİZİNİ …….. v

ŞEKİL DİZİNİ ……... vi

ÖZET ……. vii

ABSTRACT …… ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……... 1

2. GENEL BİLGİLER ……..…….…… 3

2.1. DOĞUM EYLEMİNİN FİZYOLOJİSİ ……...…. 3

2.2. DOĞUMUN EVRELERİ ……..…. 3

2.2.1. Faz 1: Uterin Sessizlik ve Servikal Yumuşama …… 4

2.2.2. Faz 2: Doğuma Hazırlık ……..… 7

2.2.3. Faz 3: Doğum Eylemi ……..……. 8

2.2.3.1.Evre 1: Doğumun Klinik Olarak Başlaması ...…… 9

2.2.3.2.Evre 2: Fetal İniş ……..…... 11

2.2.3.3.Evre 3: Plasenta ve Zarların Doğumu ……... 11

2.2.4. Faz 4: İyileşme ……...…. 11

2.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONU …… 12

2.3.1. Doğum İndüksiyonu Tanımı …….……... 12

2.3.2. Servikal Değerlendirme- BISHOP Skoru …….….. 12

2.3.3. Doğum İndüksiyonu Yöntemleri ……. 14

2.3.3.1. Farmakolojik Yöntemler …….. 14

2.3.3.1.1.Oksitosin ……...…. 14

2.3.3.1.2. Prostoglandinler ……. 16

2.3.3.1.2.1.Misoprostol (Prostoglandin E1)..17

2.3.3.1.2.2.Dinoprostone (Prostoglandin E2) ve Dinoprost (F2a)……..... 19

2.3.3.2.Mekanik Yöntemler ……..... 20

2.3.3.3. Membran Stripping …….……... 23

2.3.3.4. Amniyotomi ……..... 23

2.3.3.5. Tamamlayıcı Stratejiler……..…… 24

2.3.3.6. Diğer Farmakolojik Ajanlar ……..… 25

2.3.3.7. Kombinasyonla İndüksiyon Metodları ……. 26

2.3.4. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları ve Kontrendikasyonları … 27

3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..…… 28

4. BULGULAR ……..... 30

5. TARTIŞMA ……...…….. 42

6. SONUÇLAR ……...…. 47

7. KAYNAKLAR ……...…. 48

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve anlayışıyla en iyi şekilde yetişmemiz için çaba gösteren eğitim sorumlumuz Başhekim Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Tezimin tüm aşamalarında öneri ve katkılarıyla destek olan tez danışmanım sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya

Uzmanlık eğitim süresince deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve güler yüzüyle en iyi şekilde yetişmemizde çok büyük emeği olan ve bizden desteğini hiç esirgemeyen Klinik Şefimiz kıymetli hocam Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a,

Bilgi birikimi, klinik ve cerrahi tecrübeleri, çalışma azmi ve hasta ilişkileriyle her daim ve her konuda bize örnek olan , en iyi şekilde yetişmemiz için çokça emek veren, her türlü problemimizle kendi problemi gibi ilgilenen canım ablam ve kıymetli hocam Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Melike GEYİK BAYMAN'a

Asistanlık süresince her türlü mutluluğu ve üzüntüyü beraber yaşadığımız beraber yol aldığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma; beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum ,tüm zorlu yollarda beraber olduğumuz canım arkadaşlarım Dr. Hümeyra AKGÜN'E, Dr. Bahriye Öznur ÖĞÜÇBİLEK'e, Dr. Hülya KARA ÜNAL'a, Dr. Şeymanur KARADAĞ'A ve Dr. Seyran COŞAR'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tüm personel, sekreter, hemşire ve ebe arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde varlıkları ve dualarıyla en büyük emeği olan ve en büyük destekçilerim olan anneciğim Fatma YASİN'e, babacığım Mehmet Ali YASİN'e ve abiciğim Nezih YASİN olmak üzere sevgili aileme,

Hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık sürecimde ve tez sürecimde de beni destekleyen, daima yanımda olan ve varlığı her zaman güç veren yol arkadaşım , kıymetli eşim Muhammet GÜL'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ebru YASİN GÜL

KISALTMALAR

NSD: Normal Spontan Doğum

CS: Sezaryen

PROM: Prematür Erken Membran Rüptürü

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

CPD: Sefalopelvik uygunsuzluk

LH: Luteinizan Hormon

HCG: İnsan Koryonik Gonodotropin

NO: Nitrik Oksit

PG: Prostoglandinler

PGE: Prostoglandin E reseptörleri

PR: Progesteron reseptörü

CAP: Kontraksiyon ilişkili proteinler

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

GAP: GTPaz Aktive Edici Protinler

GTP: Guanozin Trifosfat

ECM: Hücre dışı matris

$BK_{Ca:}$ Klsiyumla aktive olan K kanalı

IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

RNA: Ribonükleik Asit

ACOG: Amerikan Doğum ve Jinekolog Koleji

FDA: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Gebelere Ait Demografik Özelliklerin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı. …… 32

Tablo 2: Gebelerin Doğum Şeklinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı …….. 33

Tablo 3: Gebelerin Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılımı …… 34

Tablo 4: Gebelere Ait Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgilerin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı……..… 36

Tablo 5: Gebelerin Doğum İndüksiyonu Sebeplerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı …… 37

Tablo 6: Gebelerin Propesin Çekilme Sebeplerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı ……..…38

Tablo 7: Gebelerin Aktif Eyleme Giriş Durumunun Gebelik Haftasına Göre Dağılımı……. 39

Tablo 8: Gebelerin Sezaryen Endikasyonlarının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı …… 39

Tablo 9. Primipar Gebelerin Sezaryen Endikasyonlarının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı …… 40

Tablo 10: Gebelerin Ek İndüksiyon Gereksiniminin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı …… 40

Tablo 11: Gebelere Ait Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgilerin (Sayısal) Gebelik Haftasına Göre Dağılımı…… 42

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : Doğumun Evreleri ……..... 3

Şekil 2: Nullipar gebelerde doğum eylemi için ortalama açılma eğrisinin resmi ….. 9

Şekil 3 : BİSHOP Skoru ……...… 13

Şekil 4 : Propess ® vajinal ovul ……...… 20

Şekil 5: Gebelik Sayısının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı ……..…… 31

Şekil 6: Doğum Şeklinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı …… 33

Şekil 7: Erken Term Grubunda Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılımı.. 34

Şekil 8: Full Term Grubunda Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılım … 35

Şekil 9: Geç Term-Postterm Grubunda Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılımı……..35

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı doğumu indüklenen erken term , full term , geç term ve/ veya postterm gebelerde kullanılan dinoprostone vajinal ovülün doğum sürecine ve obstetrik sonuçlara etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olup Ocak 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğumhanesinde gerçekleşmiştir. Doğum indüksiyonu için doğumhaneye yatış verilen ve Bishop skoru 6'nın altında olması nedeniyle servikal olgunlaşma ve indüksiyon için dinoprostone vajinal ovül (propess) uygulanan 181 miad gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerin sosyodemografik bilgileri hastane dosyaları ve bilgisayar kayıt sistemi taranarak kayıt edilmiştir.

Hastalar üç gruba ayrıldı: erken term (37-38+6 hafta), full term (39-40+6 hafta) ve geç term-postterm (≥ 41 hafta). Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18-40 yaş arasında 37 hafta ve üzerinde gebelik haftası doğrulanmış tekil gebelikler, sefalik prezentasyonda olma, Bishop skoru <6, vajinal doğumun kontrendike olmadığı durumlar olarak belirlendi. Çoğul gebeliği olanlar, nonsefalik prezentasyonda olanlar, <37 hafta gebeler, intrauterin ex fetüs gebelikler, geçirilmiş uterin cerrahi ve sezaryen öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Demografik özelliklerin gebelik haftasına göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonunca anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p >0.05). Erken term grubunun %47,3'ü NSD (normal spontan doğum) ve %52,7'si CS (sezaryen), full term grubunun %65,6'sı NSD ve %34,4'ü sezaryen ve geç term-postterm grubunun %56,9'su NSD ve %43,1'si sezaryen doğum yapmıştır. Doğum şeklinin, gebelik haftasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). İkili karşılaştırmalarda ise doğum şeklinin erken term - full term grubuna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş (p<0.05) olup full term grubunun NSD yüzdesi erken term grubundan daha yüksektir. Doğum şekli gebelik sayısına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak erken term ve geç term-

postterm gruplarında anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$). Buna göre erken term ve geç term-postterm gruplarında multipar olanların NSD yüzdesi primipar olanlardan daha yüksektir.

Doğum indüksiyonunun sebepleri, gebelik haftasına göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre en sık sebebi olarak erken ve full term gruplarda oligohidroamnios ve PROM (Prematür Erken Membran Rüptürü) , geç term-postterm grubunda ise gün aşımı gebelik görülmektedir. Ve doğum indüksiyonu sebepleri olarak erken term grubunun IUGR (İntrauterin Gelişme Geriliği) yüzdesi ,full term grubundan daha yüksek olup full term grubunda güven vermeyen fetal durum görülürken, erken term grubunda görülmemektedir. Propesin çekilme sebepleri, aktif eyleme giriş süresi, ek indüksiyon gereksinimi, doğum süreci ve sezaryen endikasyonlarının gebelik haftalarına göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Doğum indüksiyonu için kullanılan dinoprostonenin gebelik haftasına göre endikasyonların farklı olması, multipar ve primipar doğumlarda doğum şekillerinde farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıksa da, gebelik haftalarına göre endikasyonların farklı olması ve doğum şeklinde farklılık beklenen bir sonuçtur. Buna karşın üç gebe grubunda da doğum şekli, propesin çekilme sebepleri, ek indüksiyon ihtiyacı , doğum süreci ve obstetrik sonuçlar, sezaryen endikasyonları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç olarak dinoprostone vajinal ovül, miad gebeliklerin her haftasında güvenle kullanılabilecek ve hastanın yatağa bağımlılığını azaltacak güvenli ve etkili bir doğum indüksiyon yöntemi olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın tek merkezi retrospektif bir çalışma olması, hasta sayısının az olması ve kayıt sistemi yetersizliği gibi kısıtlılıklarımız olsa da çok merkezli çok sayıda hasta çalışmaları ile desteklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Doğum İndüksiyonu, Propess, Bishop Skoru, Servikal Olgunluk

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of vaginal dinoprostone ovule used in induced labor on the labor process and obstetric outcomes in early term, full term, late term, and/or postterm pregnancies.

Materials and Methods: Our study is a retrospective cross-sectional study conducted in the delivery unit of the Obstetrics and Gynecology Clinic at Konya City Hospital between January 2023 and December 2023. A total of 181 term pregnancies admitted for labor induction, with a Bishop score below 6 and who received vaginal dinoprostone ovule (propess) for cervical ripening and induction, were included in the study. The sociodemographic information of the included pregnant women was recorded by reviewing hospital files and the computerized registration system.

The patients were categorized into three groups: early term (37-38+6 weeks), full term (39-40+6 weeks), and late term to postterm (≥ 41 weeks).The inclusion criteria were confirmed singleton pregnancies between 37 and 40 weeks of gestation, aged 18-40 years, cephalic presentation, a Bishop score of <6, and cases where vaginal delivery was not contraindicated. Pregnancies with multiple gestations, non-cephalic presentations, gestational age <37 weeks, intrauterine fetal demise, prior uterine surgery, or a history of cesarean section were excluded from the study.

Results: Statistical analyses regarding whether demographic characteristics differ based on gestational age revealed no significant differences ($p > 0.05$). In the early term group, 47.3% of deliveries were normal spontaneous deliveries (NSD), and 52.7% were cesarean sections. In the full term group, 65.6% were NSD, and 34.4% were cesarean sections, while in the late term-postterm group, 56.9% were NSD, and 43.1% were cesarean sections. No statistically significant differences were found in the mode of delivery based on gestational age ($p > 0.05$). However, pairwise comparisons revealed a significant difference in the mode of delivery between the early term and full term groups $p < 0.05$), with the full term group having a higher percentage of NSD compared to the early term group. When the mode of delivery was compared based on parity, a statistically significant difference was found in the early

term and late term-postterm groups ($p < 0.01$, $p < 0.05$). In these groups, the percentage of NSD was higher among multiparous women compared to primiparous women.

Statistical analysis comparing the reasons for labor induction based on gestational age revealed a statistically significant difference ($p < 0.05$). Accordingly, the most common reasons were oligohydramnios and PROM in the early term and full term groups, while post-term pregnancy was the most common reason in the late term-postterm group. Additionally, the percentage of IUGR as a reason for labor induction was higher in the early term group compared to the full term group. While non-reassuring fetal status was observed in the full term group, it was not seen in the early term group.

Conclusion: Although the differences in indications for dinoprostone use in labor induction by gestational age and the variations in delivery modes between multiparous and primiparous births were statistically significant, these findings align with expected outcomes given the variations in gestational age and delivery mode. However, no statistically significant differences were found among the three pregnancy groups in terms of delivery mode, reasons for prostaglandin removal, need for additional induction, labor progression, obstetric outcomes, or cesarean indications.

In conclusion, dinoprostone vaginal ovules can be safely and effectively used as a method of labor induction at any gestational age in term pregnancies. This method is both safe and reduces the patient's dependence on bed rest.

Although our study has certain limitations, such as being a single-center retrospective study, a small patient sample size, and an insufficient record-keeping system, it can be supported by multicenter studies with larger patient populations.

Keywords: Labor Induction, Propess, Bishop Score, Cervical Maturity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum indüksiyonu, spontan doğum eylemi başlamadan önce vajinal doğumu gerçekleştirmek amacıyla uterin kontraksiyonların medikal veya diğer yöntemlerle uyarılmasıdır (1). Başarılı bir doğum indüksiyonu , gebelik riskini azaltmayı , indüksiyon ve doğum arasındaki süreyi kısaltmayı, sezaryen oranını düşürmeyi ve vajinal doğuma ulaşmayı amaçlamaktadır (2). Çeşitli fetal-maternal sebepler nedeniyle gebeliklerin %15-30'unda çeşitli yöntemler ve ilaç formülasyonları kullanılarak doğum indüklenir (3). Postterm gebelik, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), premature erken membran rüptürü , gebelikte hipertansif hastalıklar, oligohıdroamnıos, intrauterin gelişme geriliği doğum indüksiyonu için başlıca sebepleri oluşturur.

Başarılı doğum indüksiyonu elde etmek için servikal olgunlaşma kilit bir başlangıçtır ve güçlü uterus kasılması gereklidir (4). Servikal olgunlaşma için şu ana kadar iki temel strateji kullanılmaktadır: mekanik ve farmakolojik yöntemler. (5). Doğum indüksiyonunda kullanılan farmakolojik ajanlar arasında prostaglandinler (PG'ler), progesteron reseptör antagonistleri (mifepriston), oksitosin ve nitrik oksit (NO) donörleri sayılabilir. (6). Doğum indüksiyonunda oksitosin en sık tercih edilen farmakolojik ajanlardan biri olsa da, servikal olgunlaşma üzerinde sınırlı bir etkisi bulunmaktadır. (7). Buna karşılık doğal olarak oluşan PGE2 ile kimyasal olarak özdeş olan sentetik bir PGE1 analogu olan misoprostol de dahil olmak üzere PG analogları , sadece servikal olgunlaşma üzerinde bir etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda doğum indüksiyonu için önemli bir role sahiptir (7).

Dinoprostone, PGE2 içeren bir vajinal insert olarak, servikal olgunlaşmayı başlatır ve uterin miyometriyumun oksitosine duyarlılığını artırarak lokal etkiler gösterir, böylelikle vajinal doğum oranını yükseltir (1). Önceki araştırmalar dinoprostone'un doğumu indüklemek için güvenli ve etkili bir ajan olduğunu doğrulamıştır ve kliniklerde sıklıkla kullanılmıştır (2).

Bu çalışmamızın amacı doğum kararı verilen term gebelerde kullanılan dinoprostone vajinal ovülün uygulamadan sonraki aktif eyleme giriş süresi, doğum 2. Evresinin süresi ,ek indüksiyon ihtiyacı olup olmadığı, dinoprostone çekilme süresi ve

sebebi gibi doğum sürecine ve doğum şekli , sezaryen endikasyonları , maternal komplikasyonlar gibi obstetrik sonuçlar üzerindeki etkisini erken term, full term , geç term ve veya postterm gebelerdeki etkilerini karşılaştırmak .

Dinoprostone vajinal ovül (propess) ile ilgili erken term, full term , geç term ve/veya postterm gebelerde dinoprostone kullanımının etkinliğini ; uygulamadan sonraki aktif eyleme giriş süresi, doğum 2. evresinin süresi ,ek indüksiyon ihtiyacı olup olmadığı, dinoprostone çekilme süresi ve sebebi gibi doğum sürecine ve doğum şekli , sezaryen endikasyonları , maternal komplikasyonlar gibi obstetrik sonuçlar üzerindeki etkisini kıyaslayan mevcut çalışmalar çok yetersizdir. Çalışmamız hastanemizde indüksiyon amacıyla kullanılan dinoprostone ile ilgili kendi verilerini sunmaktadır. Çalışmamız mevcut çalışmalardaki bu konudaki eksikleri gidermeye çalışmak ve literatüre bu konuda katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

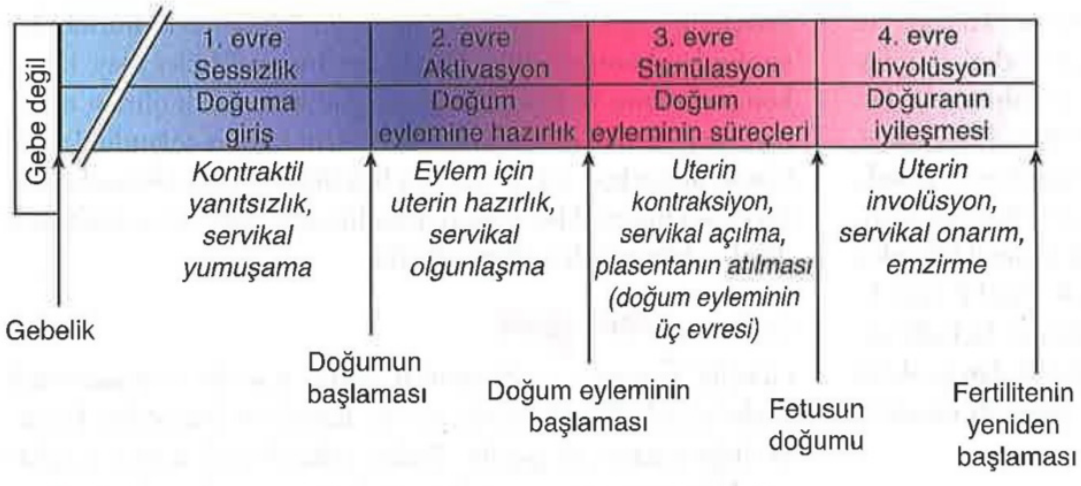
2.1. DOĞUM EYLEMİNİN FİZYOLOJİSİ

Doğum, haftalar içinde kademeli olarak meydana gelen değişikliklerle karakterize edilen, myometrium, desidua ve serviks arasında ardışık ve bağlantılı karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Bu süreçlerin tanımlanması hala devam ediyor ve mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış durumda. Doğum öncesi süreçlerin patolojik seyretmesi , doğum için bir hazırlık olarak ortaya çıkabilir ve preterm eylem, distosi veya geç doğum gibi durumlara yol açabilir.

Doğumu başlatan sinyal ve süreçler hakkında günümüzde çeşitli teoriler bulunmaktadır. Bu teoriler, gebeliği sürdüren etkilerin azalması veya doğumu başlatan etkilerin artması temeline dayanmaktadır. (8,9)

2.2. DOĞUMUN EVRELERİ

Doğum süreci gebelik sırasında myometrium ve serviksteki temel fizyolojik değişimler baz alınarak birbiri üzerine örtüşebilen dört faza ayrılabilir. (10,11,12)



Şekil 1: Doğumun Evreleri

Bu evreler; 1. evre - uterin sessizlik , 2. Evre - doğum eylemine hazırlık , 3. Evre – doğum eylemi, 4. Evre- normale dönme iyileşme şeklindedir. Doğumun birinci, ikinci ve üçüncü olarak ayrılan klinik evreleri doğum sürecinin üçüncü evresine karşılık gelir (şekil 1)

2.2.1. Faz 1: Uterin Sessizlik ve Servikal Yumuşama

Faz 1 normalde gebeliğin % 95'lik kısmını kapsar ve bu dönem servikal bütünlüğün korunduğu myometrial sessizlikle karakterizedir. Bu dönemde myometrial yanıtsızlık gebeliğin son dönemlerine kadar devam eder.

Myometrial Gevşeme ve Kontraksiyon

Uterin sessizlik kısmen, hücre içi Ca2+ geçişinin ve hücre içi seviyelerinin azalmasının, hücre membran potansiyelinin iyon kanal regülasyonunun, uterin endoplazmik retikulum stresinin katlanmamış protein cevabının aktivasyonunun ve uterotonin yıkımının bir sonucudur. Aksine, kontraktilite, aktin ve miyozin proteinleri arasındaki etkileşimin artması, her bir miyometrial hücrenin uyarılabilirliğinde artış ve senkronize kontraksiyonu mümkün kılan hücre içi geçişin artmasından kaynaklanır.

Genellikle, uterin sessizlik kalsiyum iyonu konsantrasyonunu azaltan durumlar tarafından desteklenir.

Sayısız potasyum kanalı da myometrial sessizlikle uyumlu olacak şekilde membran potansiyelini kontrol eder. Ana düzenleyicilerden biri, büyük iletkenliğe sahip voltaj ve kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalıdır (BKCa)(13). BK_{Ca} kanallarının açıklığındaki artış myometrial gevşemeye neden olurken , bu kanalların inhibisyonu myometrial kasılmayı arttırır. Gebeliğin erken döneminden geç dönemine kadar BK_{Ca} kanalının kalsiyum dinamiğini ve sonuçta uterin kasılmayı düzenleme yeteneği BK_{Ca} ve / veya BK_{Ca} ile etkileşen faktörlerin ekspresyonlarındaki geçici değişikliklere bağlı olabilir (14).

Progesteron, uterin sessizliği kısmen kontraksiyon için gerekli olan çeşitli anahtar proteinlerin ekspresyonunu azaltarak ve kaspaz 3 gibi kontraktil ajanların ekspresyonunu sürdürerek kısmen uterusun hareketsizliğini destekler (15,16). Bu

kontraksiyon ilişkili proteinler (CAP) grubu oksitosin reseptörü, prostoglandin F reseptörü ve conneksin-43'ü içermektedir. Gebeliğin sonunda östrojen baskınlığı ile ortaya çıkan artmış gerilme CAP düzeylerini arttırmaktadır. Farklı regülatör yolakların entegrasyonu , conneksin-43 ve oksitosin reseptörleri üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasıyla sonuçlanır (17,18,19).

Doğum fazları boyunca bir çok G proteinine bağlı reseptörün modifiye olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörlerin uygun ligandlarda birlikte uterin sessizliği muhafaza etmek için seks steroid hormonlarıyla birlikte çalışabilir (20,21). β-adrenerjik reseptörler $G\alpha s$ ile uyarılmış adenilil siklaz artışına ve cAMP (siklik adenozin monofosfat) düzeyi artışına ve myometrial hücre gevşemesine aracılık eder. Olası hız sınırlayıcı faktör, eksprese edilen reseptörlerin sayısı ve adenilil siklazın ekspresyonudur.

Gebelik sırasında myometrial LH (Luteinizan Hormon)-hCG (İnsan Koryonik Gonodotropin) reseptör düzeyleri doğum eylemi sırasındaki düzeylerden daha yüksektir. Koryonik gonodotropin, plazma membran reseptör $G\alpha s$-bağlı sistem aracılığı ile adenilil siklazı aktive ederek etkisini göstermektedir. Bu durum kontraksiyon frekansı ve kuvvetini azaltır ve dokuya özgü myometrial hücre GAP (Guanozin trifosfat aktive edici protin) kavşaklarının sayısını azaltır (22,23). Bu nedenle, dolaşımdaki yüksek hCG seviyeleri, uterin sessizliği sağlayan mekanizmalardan biri olabilir.

Gebelik ve doğum eylemi sırasında, prostaglandin E reseptörleri (EP1-EP4) myometriyumda eksprese edilmektedir (24,25). EP_2 ve EP_4 $G\alpha s$ üzerinden etki ederek cAMP düzeylerini arttırır ve myometrial hücre sessizliğini devam ettirir ancak doğum eylemi sırasında kalsiyum aktive edici bir yolak olan $G\alpha q$ / 11 'e yönlenir (26). EP_1 ve EP_3 reseptörleri $G\alpha q$ ve $G\alpha i$ üzerinden etki göstererek hücre içi kalsiyum iyonu ve kontraktiliteyi arttırır.

Uterin sessizliği sağlamak için desiduadaki prostoglandinlerin özellikle $PGF_{2\alpha}$'nın sentezi büyük oranda baskılanmaktadır. Söz konusu supresyon gebelik boyunca devam eder (27). Faz 1 ayrıca, fetüsü korumak amacıyla sağlanan immün

toleransın gelişimini destekler. Anne ve fetüs, desidua basalis ve desidua parietaliste doğrudan temas halindedir. Bu arayüzde, natural killer hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreler gibi miyeloid ve lenfoid bağışıklık hücreleri, dengeli bir mikro ortam elde etmek için sayı ve fenotip açısından dinamik değişikliklere uğrar (28,29,30). Doğumun 1. evresinde bu hücreler, desidual hücrelerle iş birliği yaparak fetüsü korumak için bağışıklık toleransı ortamını teşvik eder. Doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkilerine sahip bağışıklık hücreleri, faz 1'de damar ve doku yeniden yapılanmasını, bağışıklık gözetimi ve savunmasını ve trofoblast invazyonunu destekler.

Servikal Yumuşama

Yumuşama olarak da tabir edilen servikal yeniden yapılandırmanın başlangıç evresi doğumun 1. Fazında başlar. Yumuşama sırasında doku kompliyansı artar ancak serviks hala sert ve sıkıdır.

Servikal yumuşama; hücre dışı matris (ECM) içinde yavaş ve sürekli olarak ilerleyen bileşimsel ve yapısal değişikliklere karşı dokunun uyumunu artıran aktif bir moleküler süreçtir (31,32,33). Matriks değişikliklerinin anahtarı olan servikstеki ana yapısal protein olan kollajen, doku sertliğini ve esnekliğini değiştiren konformasyonel değişikliklere uğrar (34).

Özellikle, kolajenin işlenmesi ve kolajenin üçlü sarmalları arasındaki stabil kovalent çapraz bağların sayısı ya da türü değişiklik gösterir. Hamileliğin ilk dönemlerinden itibaren, yeni sentezlenen kollajen monomerleri arasındaki olgun çapraz bağlar, çapraz bağ oluşturan enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesinin düşmesi sonucu azalır (35,36). Hamilelik sırasında kollajenin kademeli döngüsü, olgun çapraz bağlı kollajen fibrillerinin yerini zayıf bağlantılı fibrillerle değiştirir. Sonuç, sertliği azaltılmış bir kolajendir. Yumuşama döneminde matriks yeniden yapılanması ile eş zamanlı olarak servikal dilatasyon ve doğumla ilgili genler aktif olarak baskılanır (37).

2.2.2. Faz 2: Doğuma Hazırlık

Faz 2 gebeliğin son birkaç haftasında uterusta gelişen ilerleyici değişikliklerdir. Faz 2 ile ilgili olaylardaki değişiklikler preterm veya gecikmiş doğum eylemine neden olabilmektedir.

İnsan doğumunda azalmış sekresyon nedeniyle klasik progesteron çekilmesi meydana gelmez. Ayrıca, myometriyum ve serviksin progesteronun inhibe edici etkilerine karşı direnç kazandığı progesteron inaktivasyonu mekanizması, progesteron reseptör antagonistlerinin kullanıldığı araştırmalarla desteklenmektedir.

Fonksiyonel progesteron çekilmesi ya da antagonizmasının sağlanmasına yönelik çeşitli mekanizmalar, dinamik bir araştırma alanı olarak devam etmektedir. Bunlar şunları içerir: 1- nükleer progesteron reseptörü (PR) izoformlarının relatif ekspresyonundaki değişiklikler, 2- PR izoformları A ve B'nin gen ekspresyonunu uyarıcı ve inhibe edici faktörlerle farklı etkileşimleri , 3- Koaktivatör ve koreseptör ekspresyonundaki değişimlere bağlı ortaya çıkıp doğrudan reseptör fonksiyonunu etkileyen PR aktivitesindeki farklılaşmalar, 4-steroid metabolize edici enzimler veya doğal bir antigonist sentezi ile progesteronun lokal düzeyde inaktivasyonu ve 5-progesteron metabolize edici enzimlerin ve uterin sessizliği düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin mikroRNA (Ribonükleik Asit) modülasyonu olarak sıralanabilir(38,39,40,41, 42, 43, 44). Bu nedenle, fonksiyonel progesteron yoksunluğunu oluşturmak için birden fazla yol mevcuttur.

Myometrıumda uterin sessizliği kontrol eden temel proteinlerin ekspresyonundan, kontraksiyon ilişkili proteinlerin ekspresyonuna geçiş meydana gelir (45). Bu kontraksiyon ilişkili proteinlerden , myometrial oksitosin reseptörlerinin ve konneksin-43 gibi kavşak proteinlerinin sayısı önemli oranda artar.

Faz 2 sırasında, isthmus düzeyinde alt uterin segmentin meydana gelmesi de önemli bir olaydır. ‘Hafifleme’ olarak da tabir edilen bu durumda fetal baş sıklıkla pelvik girim seviyesine iner hatta pelvik girimi geçebilir.

Doğumun 2. fazında myometrial oksitosin reseptör düzeylerinde bir artış gözlemlenir; insan myometriyumunda term gebelikte oksitosin reseptör mRNA düzeyi, preterm döneme göre daha yüksektir (46).

Progesteron oksitosin reseptör ekspresyonunu inhibe eder ve estradiol ise indükler. PR-B ile etkileşim yoluyla progesteron, oksitosin sinyal yolundaki çok sayıda geni düzenler (47). Progesteron ayrıca myometrial hücre yüzeyindeki oksitosin reseptörlerinin yıkımını arttırmak ve aktivasyonunu inhibe etmek için myometrial hücrelerde etki gösterebilir (48). Bu veriler, progesteronun uterusun hareketsizliğini sürdürmesini sağlayan mekanizmalardan birinin myometrial oksitosin sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla olduğunu göstermektedir.

Servikal Olgunlaşma

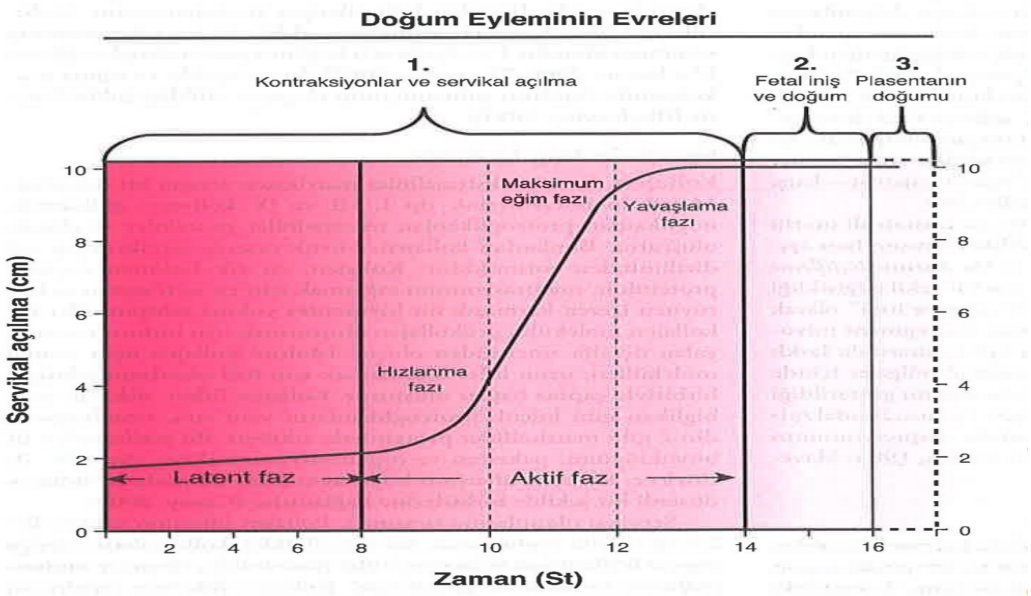
Kontraksiyonlar başlamadan önce servikste önemli oranda yeniden yapılanma gerçekleşmiş olmalıdır. Bu durum servikal yumuşama ve kuvvetli uterin kontraksiyonlarla birlikte dilatasyona neden olur. Faz 2'deki servikal modifikasyonlar, esas olarak 'servikal olgunlaşma' adı verilen bağ dokusu değişikliklerini kapsamaktadır. Servikal yumuşamanın olgunlaşma aşamasına geçişi, doğumdan birkaç hafta veya gün önce başlamaktadır. Bu geçiş esnasında serviksteki matriks dokusunda büyük lineer polisakkaritler olan toplam glikozamınoglikan ve bunlara bağlanan proteinler olan proteoglikanların toplam miktarı değişir.

Hiyalüronan sentezi, hiyalüronan sentez izoenzimleri tarafından gerçekleştirilir ve bu enzimlerin ekspresyonu servikal olgunlaşma sırasında artış göstermektedir (49,50).

Çalışmalarda term gebelikte servikal olgunlaşma öncesi ve sonrasında proinflamatuar gen ekspresyonunda çok az bir yükselme gösterilmiştir. Servikal olgunlaşma aşamasıyla karşılaştırıldığında, doğumu takip eden dönemde servikste proinflamatuar ve immunsupresif gen ekspresyonlarını önemli oranda artmaktadır (51,52,53). Bu, doğum sonrası servikal yeniden şekillenme ve onarımda inflamatuar hücrelerin bir rol oynadığını öne sürmektedir (54).

2.2.3. Faz 3: Doğum Eylemi

Bu faz üç evreye ayrılmış olan aktif doğum ile aynı anlamda kullanılır. Bu evreler Şekil 2’ de görülmektedir.



Şekil 2 : Nullipar gebelerde doğum eylemi için ortalama açılma eğrisinin resmi (55)

Birinci evre aralıklı uterin kontraksiyonların efasman olarak adlandırılan servikal incelme oluşturacak şekilde yeterli frekans ve şiddete ulaşması ile başlar. Bu aşama, serviksin tam olarak açılıp yaklaşık 10 cm'ye ulaştığında, term boyutlardaki fetüsün geçişine izin verdiği zaman sona ermektedir. Bu sebeple, doğumun ilk evresi 'servikal efasman ve dilatasyon evresi' şeklinde tanımlanmaktadır. İkinci evre servikal dilatasyonun tamamlanmasıyla başlar ve fetüsün dış ortama doğumu ile sonlanır. İkinci evre 'fetal atılma (ekspulsiyon) evresi'dir. Üçüncü evre, fetüs doğduktan hemen sonra başlar ve plasentanın doğumu ile tamamlanır. Bu sebeple, doğumun üçüncü evresi 'plasental ayrılma ve atılma evresi' olarak adlandırılmaktadır.

2.2.3.1.Birinci Evre: Doğumun Klinik Olarak Başlaması

Doğumdaki uterin düz kas kontraksiyonlarının ağrılı seyretmesi fizyolojik kas kontraksiyonları içinde benzersiz olan bir durumdur. Doğum ağrılarını açıklayabilecek olası bazı etkenler ileri sürülmüştür: 1-kontrakte olmuş myometrıumda ortaya çıkan hipoksi, 2-kenetlenmiş kontrakte kas liflerinin serviks ve alt uterin segmentte bulunan sinir gangliponlarına yaptığı bası ; 3-dilatasyon sırasında olışan servikal gerilme; 4-fundus üzerindeki peritonun gerilmesi.

Uterus kasılmaları istemsiz olup çoğu zaman uterus dışında bir kontrolden bağımsızdır. Serviks manipülasyonu ve 'stripping' olarak adlandırılan servikal zarların sıyrılması kan prostoglandin $F_{2\alpha}$ metebolitleri düzeyinde artma ile ilişkili bulunmuştur.

Aktif doğum eylemi boyunca faz 2'de başlamış olan uterus anatomisindeki ayrışma daha da belirginleşir. Kontraksiyon sırasında üst segment sertleşirken, alt segment daha yumuşak, gerilmiş ve pasif bir hale gelir. Kontraksiyonlara yanıt olarak yumuşamış alt uterin segment ve servikste dilatasyon gerçekleşir ve böylece fetüsün geçebileceği oldukça geniş , ince duvarlı bir kanal ortaya çıkmış olur. Üst segmentin retraksiyonu, sadece alt segmentin gerilebilmesi ve serviksin dilatasyonu ile mümkün olabilir. Eş zamanlı alt uterin segment incelmesi ve üst uterin segment kalınlaşması sonucunda bu iki bölümün sınır hattını belirleyen uterusun iç yüzeyinde *fizyolojik retraksiyon halkası* olarak tanımlanan bir çıkıntı oluşur. Doğum obstrüksiyonunda olduğu gibi alt uterin segmentteki incelme aşırı olursa halka belirgin hale gelir ve *patalojik retraksiyon halkası* olarak da bilinen *Bandl Halkası* ortaya çıkar. Her bir kasılma uterusun şeklinde kademeli olarak uzamaya ve horizontal çapta kısalmaya sebep olur.

Serviks tam olarak açıldıktan sonra fetüsün atılması için en önemli itici kuvvet maternal intraabdominal basınçtır. Glottis kapalıyken yapılan güçlü solunum eforu ile eş zamanlı abdominal kasların kasılmasına *ıkınma* olarak bilinir.

Olgunlaşmış servikste kontraksiyon kuvvetine bağlı olarak iki temel değişiklik gerçekleşir; efasman ve dilatasyon. Ortalama büyüklükteki fetal başın serviksten geçmesi için kanal yaklaşık olarak 10 cm çapa ulaşana kadar dilate olmalıdır. Bu halde serviksin tam olarak açıldığı kabul edilir.

Servikal efasman serviksin ortadan kalkma veya kısalma durumudur. İnternal servikal os seviyesinde kas lifleri yukarıya çekilir ya da alt uterin segmente eklenir. Eksternal servikal os seviyesinde durum, geçici bir süre için değişmeden devam eder.

Servikal dilatasyon, Şekil 2'de gösterildiği üzere, latent faz ve aktif faz olarak iki kısma ayrılır. Aktif faz genel olarak serviksin 6 cm ve üzeri çapa ulaşması olarak kabul edilir. Aktif faz; akselerasyon, maksimum eğim ve deselerasyon evresi olarak alt bölümlere ayrılır (55). Latent fazın süresi daha fazla değişkenlik gösterir ve dış faktörlere karşı hassastır. Latent faz süresi doğumun seyri açısından minimum etki

gösterirken akselere fazın niteliği doğum sonuçları açısından genellikle prediktedir. Servikal açıklık tam olarak oluştuğunda, doğumun birinci evresi tamamlanmış olur.

2.2.3.2. İkinci Evre: Fetal İniş

Doğum süresinin bir fonksiyonu olarak fetüs başının konumu işaretlendiğinde normal doğumun iniş paterni tipik olarak hiperbolik bir eğri çizer. Konum, maternal iskial spinalar arasında çizilen bir hattın referans alınarak fetal biparietal çapın aşağıya doğru inmesini tanımlar. Aktif iniş, servikal dilatasyon belirli bir aşamaya geldikten sonra gerçekleşir genelde. Doğumun ikinci evresinde, iniş hızı en üst düzeye ulaşır ve prezente olan kısım perine tabanına ulaşana dek bu hız sürdürülür. Doğumun ikinci evresi fetüsün doğumuyla sona ermiş olur.

2.2.3.3. Üçüncü Evre: Plasenta ile Zarların Doğumu

Bu evre, fetüs doğduktan hemen sonra başlar ve plasenta ile zarların ayrılıp dışarı atılmasını içerir. Uterus spontan olarak azalmış olan içeriği çevresinde kasılır. Uterusun boyutundaki bu ani azalma , zorunlu olarak plasentanın implantasyon alanını küçültür. Plasenta azalmış alana uyum sağlamak için kalınlaşır ancak sınırlı esnekliği nedeni ile toplanmaya zorlanır. Sonuçta ortaya çıkan gerilim, plasentanın en zayıf katmanı olan desidua spongiozanın ayrılmasına neden olur. Bu şekilde, plasental büyüklük nispeten sabit kalırken azalmış implantasyon bölgesi yüzeyi arasındaki dengesizlik nedeniyle plasenta ayrılır. Plasenta ayrıldıktan sonra intrabdominal basınç artışıyla dışarı atılabilir.

2.2.4. Faz 4: İyileşme

Doğumu takip eden bir saat boyunca sürekli kasılı halde kalır. Kasılma doğrudan büyük uterin damarlara kompresyon yapar ve damar lümeninde tromboz oluşumunu sağlayarak kanamayı engeller.

Uterus involusyonu ve servikal onarım organların gebelik öncesi durumlarına döndüğü hızlı süreçtir.

2.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONU

2.3.1. Doğum İndüksiyonu Tanımı

Doğum İndüksiyonu, doğumun spontan başlangıcından önce servikal olgunlaşmanın ve uterin kontraksiyonlarının yapay olarak uyarılmasıdır (56). Doğumun indüksiyonu verilen kararın, gebeliğin devamının risklerine kıyasla daha büyük risklere sahip olan gebelerin yönetiminde kullanılan yaygın bir obstetrik stratejidir (57). Başarılı bir doğum indüksiyonu durumunda, indüksiyon yöntemleri, latent doğum aşamasından aktif doğum aşamasına geçişte fizyolojik pozitif geri bildirim döngülerini uyarır ve ilerletir.

Çeşitli endikasyonlar ile doğum indüksiyonu yaygın bir obstetrik müdahaledir ve tahmini oranı farkı ülkelerde yaklaşık %5 ile %40 arasında değişmektedir. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'ne göre genel doğum indüksiyonu oranı 1990'daki %9,6'ya kıyasla 2018'de %27,1 ve 2020'de %31,4 olarak artmıştır (58). Elektif indüksiyon ile beklemeyi kıyaslayan daha önceki çalışmaların güven verici sonuçları göz önüne alındığında, doğum indüksiyonu oranı gelecekte muhtemelen daha da artacaktır.

Devam eden gebeliğin anne ve perinatal riskleri, indüklenmiş doğum ve doğum ile ilişkili risklerden daha ağır bastığında , doğum indüksiyonun önerilebilir. Doğum indüksiyonu uygun nedenlerle, güvenli ve etkili bir yaklaşımla gerçekleştirildiğinde, bu işlem hem annenin hem de yenidoğanın sağlığına büyük faydalar sağlayabilir (59).

2. 3. 2. Servikal Değerlendirme- BISHOP Skoru

Doğumdan önceki servikal durum, indüksiyon başarısını en çok etkileyen faktörlerden biri olarak görüldüğünden, birçok araştırma Bishop skoru ile sonografik servikal özelliklerin doğum indüksiyonu sonuçlarıyla olan ilişkisini incelemiştir. Teixeria ve ark. yaptıkları bir çalışmada Bishop skorunun hala doğum indüksiyonunun en doğru öngörücü faktörü olduğu sonucuna vardı (60).

1964'te tanıtılan Bishop Skoru, servikal uygunluğun belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Bishop skoru ve parite ile değerlendirilen servikal durumun, başarılı doğum indüksiyonunun temel belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur . Bishop skoru, Şekil 3'te gösterildiği gibi serviksin genişlemesini, silinmesini ve konumunu ve tutarlılığını ve anne pelvisindeki fetusun seviyesini derecelendirir ve 0'dan 13'e kadar bir puan üretir (Şekil 3).

Skor	0	1	2	3
Prezente olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	1
Dilatasyon (cm)	Kapalı	2	3-4	>5
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşak	
Serviks pozisyonu	Posterior	Orta hat	Anterior	

Şekil 3 : BİSHOP Skoru

Uygunluk ve Bishop skoru arttıkça vajinal doğumu sağlayacak indüksiyon oranı da artar. Bishop skorunun >8 olması başarılı bir indüksiyon olasılığının yüksek olduğunu gösterir gösterir ve <6 skoru olumsuz olarak kabul edilir (61). Bishop skorunun 6 veya daha düşük olması , doğum indüksiyonundan önce servikal olgunlaşmadan fayda sağlayacak uygun olmayan bir serviksi tanımlamak için genel olarak kabul edilen eşiktir. Bishop skoru 8'den fazla olduğunda, indüksiyon ile başarılı bir vajinal doğumun gerçekleşme olasılığının artığı kabul edilir (62).

Fetal fibronektin ve IGFBP (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein)-1 gibi biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır, fakat başarılı doğum indüksiyonunun tahmininde hiçbiri Bishop skoruna göre bir üstünlük sağladığı gösterilmemiştir (63). Servikal durum, doğum indüksiyonunun sonucunu belirleyen en önemli etken olmaya devam etmektedir.

2.3.3. Doğum İndüksiyonu Yöntemleri

Doğum indüksiyonu, vajinal doğumu gerçekleştirmek amacıyla spontan doğum eylemi başlamadan önce dışardan verilen ajanlar ile serviksin olgunlaştırılması ve uterus kontraksiyonlarının uyarılması ile doğum eyleminin başlatılmasıdır (64).

Başarılı doğum indüksiyonu elde etmek için servikal olgunlaşma kilit bir başlangıçtır ve güçlü uterus kasılması gereklidir (4). Şu ana dek, servikal olgunlaşma için mekanik yöntemler ve farmakolojik yöntemler gibi iki temel strateji geliştirilmiştir. (5). Doğum indüksiyonunda kullanılan farmakolojik ajanlar arasında prostoglandinler (PG'ler), progesteron reseptör antagonistleri (mifepriston), oksitosin ve nitrik oksit (NO) donörleri yer alır (6). Oksitosin, doğum indüksiyonu için en sık tercih edilen farmakolojik ajanlardan biridir; ancak servikal olgunlaşma üzerinde yalnızca sınırlı bir etkisi vardır (7). Buna karşılık doğal olarak oluşan PGE2 ile kimyasal olarak özdeş olan sentetik bir PGE1 analogu olan misoprostol de dahil olmak üzere PG analogları , sadece servikal olgunlaşma üzerinde bir etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda doğum indüksiyonu için önemli bir role sahiptir (7).

2.3.3.1. Farmakolojik Metodlar

2.3.3.1.1.Oksitosin

Oksitosin, 1906 yılında öküzlerin arka hipofizinden bu molekülü ayıran Sir Henry Dale tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Dale, bu ekstraktın laboratuvar memelilerine intravenöz olarak verildiğinde uterus kasılmalarına neden olduğunu tespit etmiştir (65,66). Yeni maddeye, Yunanca'da 'hızlı doğum' anlamına gelen oksitosin adı verildi. 1909' da İngiliz kadın doğum uzmanı William Blair Bell, insan doğumunu uyarmak için oksitosin içeren hipofiz ekstratını ilk deneyen kişi oldu (67).

1950'lerde Vigneaud ve arkadaşları tarafından oksitosinin sentetik bir versiyonu üretildi; bu da doz titrasyonu ve oksitosinin uterotonik etkilerinin kontrol edilmesine olanak tanıdı. Doğal olarak oluşan oksitosinden biyokimyasal olarak ayırt edilemeyen bu yeni ilaca "pitosin" ismi verilmiştir (67).

Oksitosin reseptör haberci RNA'sının gebeliğin sonlarında upregülasyonu ve myometriyumda oksitosin reseptörlerinin yoğunluğundaki orantılı artış sonucunda, oksitosine myometriyal duyarlılık belirgin olarak artmaktadır.

Oksitosin reseptörü, G proteinine bağlı reseptör ailesinin bir bileşenidir. Gap11 proteini, fosfolipaz C'ye bağlandığında, fosfoinositid bifosfatı, inositol trifosfatı ve diaçilgliserolü hidrolize eder ve bu da hücre içi depolardan kalsiyumun salınımını gerçekleştirir. Kalsiyumun hücre içi depolardan salınması ve kalmodulin ile miyozin hafif zincir kinazının aktivasyonunun, oksitosinin miyositlerin kasılması yoluyla uterus aktivitesini tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Oksitosin, doğum anında uterus kasılmalarının düzenlenmesi, emzirme sırasında süt salınımı refleksi ve annelik davranışında etki eden bir nörotransmitter olarak işlev görmesi de dahil olmak üzere, insan vücudundaki birçok üreme sürecinde rol oynamaktadır (58).

Oksitosin, doğum indüksiyonu amacıyla dünya çapında en sık tercih edilen farmakolojik ajandır (68). Doğum sonu kanamasını önlemek için doğumun üçüncü aşamasının aktif yönetiminin bir parçası olarak da sıkça kullanılmaktadır. Oksitosin infüzyonu doğumdan sonra oksitosin reseptör duyarlılığını azaltabilse de , oksitosin kullanımının doğum sonu kanama ve doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi üzerindeki etkileri belirsizdir. Oksitosin aynı zamanda doğum sonu kanamayı önlemek için doğumun üçüncü aşamasının aktif yönetiminin bir parçası olarak yaygın olarak kullanılır.

Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji, doğum indüksiyonu veya augmentasyonu için oksitosin kullanıldığında, uterus kasılmaları ile fetal kalp atış hızının sürekli izlenmesini tavsiye etmektedir. (69).

Oksitosinin etkili olma oranı pek çok değişkene bağlıdır. Oksitosin kullanıldığında, servikal genişleme daha fazla ise, daha düşük vücut kitle indeksi varsa ve daha yüksek doğum sayısı ile birlikteyse vajinal doğum olasılığı daha yüksektir (62). Gebelik yaşı arttıkça, muhtemelen uterusun oksitosin duyarlılığı artmasına bağlı olarak oksitosin etkinliği artar (62).

Doğum indüksiyonu sırasında uterin kontraksiyon stimülasyonu için oksitosin infüzyonlarının erken uygulanması , insanların sezaryen doğumuna yatkın hale getirebilir bu yüzden Bishop skoru servikal olgunlaşmanın tamamlandığını gösterene kadar doğum indüksiyonunda oksitosin infüzyonunu başlatılmasının geciktirilmesinde

fayda bulunmaktadır (55). Mümkün olduğunda, sağlayıcılar sentetik oksitosin tedavisine başlamadan önce ilk olarak nullipar kişiler için 8 veya multipar kişiler için 6 Bishop skoruna kadar yeterli servikal olgunlaşmayı teşvik etmeli/sağlanmalıdır (56).

Dışarıdan uygulanan oksitosin, etkisini 3 ila 5 dakika içinde gösterir ve yarılanma ömrü 1 ila 6 dakika arasında değişir. Oksitosinin etkisinin nispeten yavaş başlaması ve kararlı duruma ulaşması için 40 dakika gerekmesi nedeniyle, önceki dozun tam etkileri bilinmeden ek oksitosin verilebilir

Oksitosini infüze etmek için 10 ila 20 ünite sentetik oksitosin, 1 L laktatlı ringer solüsyonunda seyreltilir. ACOG (Amerikan Doğum ve Jinekolog Koleji), düşük doz rejimlerini 0,5 ile 2 mU/dakika arasında başlatarak ve yüksek doz protokollerini 3 ila 6 mU/dakika infüzyon hızıyla başlatarak, hem yüksek hem de düşük doz infüzyon protokolleri desteklemektedir.

Oksitosinin yan etkileri ve komplikasyonları arasında anafilaktik reaksiyonlar, doğum sonrası kanama, erken ventriküler atımlar ve diğer kardiyak aritmiler, ölümcül afibrinojenemi, mide bulantısı, kusma, pelvik hematom, subaraknoid hemoraji, hipertansif durumlar ile uterin rüptür yer almaktadır (70). Oksitosin, vazopressinle benzer kimyasal yapıya sahip olduğu için antidiüretik bir etki de gösterir; bu nedenle yüksek dozda veya uzun süreli IV infüzyonu, özellikle hipotonik IV sıvılarla birlikte kullanıldığında su intoksikasyonu ve hiponatremiye neden olabilir (71). Ayrıca, IV oksitosin kullanımına ilişkin rapor edilen yan etkilerin büyük bir kısmı, uterus taşisistolüsü ya da aşırı uterus aktivitesi ile bağlantılıdır (71,72).

2.3.3.1.2.Prostoglandinler

Prostoglandinler, membran fosfolipitlerinden A2 ve C fosfolipazlar aracılığıyla serbest bırakılan araşidonik asitten oluşmaktadır.

Çeşitli doğal prostoglandin türleri bulunmakla birlikte, prostoglandin E (PGE) ve prostoglandin F (PGF), servikal olgunlaşma ve myometrial kasılmalarla ilgili mekanizmalar sayesinde insan doğumunda merkezi bir rol oynar ve bu nedenle doğum eyleminde önemli bir işlev üstlenir (58).

Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla mevcut olan başlıca prostoglandin formülasyonları, misoprostol (Prostoglandin E1 - PGE1) ve dinoproston (Prostoglandin E2 - PGE2) şeklindedir. Desiduadaki düz kas hücrelerine bağlanan bu prostoglandinler, uterus kasılmalarını başlatır. Bu kasılmalar, servikal stroma içindeki bağ dokusunun kolajeninin bozulmasına sebep olarak servikal olgunlaşmayı teşvik eder(58).

Prostoglandin uygulandıktan sonra, uterus aktivitesinin ve fetal kalp hızının 30 dakika ile 2 saatlik bir süre boyunca gözlemlenmesi gerekmektedir.

Prostoglandinler aynı zamanda inflamasyon ve enfeksiyonunun güçlü sistemik aracılarıdır ve doğum sırasında bunların kullanımı bazı kişilerde pireksiye yol açmaktadır (56). Daha önce sezaryen ile doğum yapmış bireylerde prostoglandin kullanımı uterin rüptür riskini arttırır ve Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji tarafından önerilmemektedir (73).

2011 yılında 46 makaleden oluşan bir incelemede, Prostoglandin E2 ve vajinal misoprostol, 24 saat içinde vajinal doğum sağlamada oksitosinden daha etkili bulunmuş, ancak daha fazla uterin hiperstimülasyonla ilişkilendirilmiş (74).

2.3.3.1.2.1.Misoprostol (Prostoglandin E1)

Misoprostol, doğal olarak bulunan PGE1'in oral alındığında aktif olan ve kimyasal olarak stabil bir formunu oluşturacak şekilde geliştirilmiştir. Kimyasal yapısı itibarıyla, başlangıçta mide ülserlerinin tedavisi ve önlenmesi için tasarlanmış PGE1'in metil ester analoğudur. Bu sentetik türev, enzimatik olarak aktif formu olan misoprostol asite parçalanır.

Misoprostol, mide ülserlerini önlemenin yanı sıra belirgin uterus kasılma ve servikal yumuşatma etkilerine de sahiptir (58). 1987'de Mariani Neto ve arkadaşları doğum indüksiyonu için oral misoprostol kullanınımı ilk kez bildirdiler (58,59). Margulies ve çalışma arkadaşları, 1992 yılında gebeliğin üçüncü trimesterinde doğum indüksiyonu için vajinal misoprostolün etkinliğini destekleyen iki çalışma rapor ettiler (75).

Prostoglandin E (EP) reseptör ailesi, dört ayrı alt gruba ayrılmaktadır. EP2 ve EP4, heterotrimerik G proteinler yoluyla adenilat siklaz ve cAMP üretimini uyararak

kas gevşemişine neden olur. EP1 ve EP3, sırasıyla artan fosfoinositol döngüsü ve kalsiyum salınımı veya azalan adenilat siklaz ve cAMP düzeyleri yoluyla düz kas kasılmasını teşvik eder (58).

Uterotonik özellikleri, servikal olgunlaşma üzerindeki etkisi, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği, misoprostolün doğum indüksiyonunda sıkça tercih edilen bir seçenek olmasını sağlamıştır. Misoprostol, servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu yöntemi olarak kullanıldığında oral, vajinal, rektal veya sublingual olarak uygulanabilir. 2002 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration - FDA) bu kararı geri çekene dek, ilaç gebelik sırasında tamamen kontrendike olarak kabul ediliyordu. Benzer doğum indüksiyon yöntemleri gibi, FDA tarafından onaylanmadığı için 'etiket dışı' kullanım şeklinde uygulanmaktadır (58).

Yapılan farmakokinetik çalışmalar, sublingual ve oral uygulamanın vajinal uygulamaya kıyasla daha hızlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur (76). Plazma konsantrasyonları oral uygulama sonrası hızla yükselir, 12-60 dakika arasında maksimum seviyeye çıkar ve 120 dakikada hızla azalır. Vajinal uygulamada, seviyeler 60 ile 120 dakika arasında zirveye ulaşır ve 120 dakikada hızla düşer. Vajinal uygulama sonrası, seviyeler 60-120 dakika arasında kademeli olarak zirveye ulaşır ve 240 dakika sonunda en yüksek seviyenin yaklaşık %60'ına kadar yavaşça azalır. Diğer uygulama yöntemleriyle karşılaştırıldığında, sublingual uygulama en yüksek plazma seviyesine ulaşma potansiyeline sahiptir. Sublingual uygulamanın standart dozajı, kullanım yöntemi ve güvenlik profili tam anlamıyla netleştirilememiştir (58).

Misoprostol tabletleri, obstetrik amaçlarla kullanılmak üzere 25 mg ve 50 mg gibi daha küçük dozlarda uygulanmak için bölünebilir. En sık tercih edilen dozaj ve uygulama yöntemleri, vajinal olarak verilen 25-50 mg misoprostol tabletleridir (58). Taşisistol insidansının artması nedeniyle bazı yazarlar 25 mg'ın üzerindeki dozların kullanılmamasını tavsiye etmektedir (77,78).

Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), 25 mg'lık vajinal misoprostol dozlarının 3 ile 6 saatlik tekrar doz aralıklarıyla kullanılmasını önermektedir (61). Benzer şekilde Dünya Sağlık Örgütü de 6 saat arayla 25 mg kullanılmasını önermektedir (79). Oral misoprostol için önerilen doz, 25 ila 50 mg olarak her 2 ila 4 saatte bir uygulanmasıdır (58). Çeşitli dozajlar ve uygulama

yöntemleri etkinlik gözlemlenmiş olsa da, bu yöntemlerin rutin obstetrik kullanım için önerilmesi için daha fazla veri gerekmektedir.

Alfirevic ve meslektaşlarının 2015 ve 2016 yılında yayınladıkları 2 meta analiz de dahil olmak üzere çok sayıda yayınlaşmış rapor, misoprostolün servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için kullanıldığında güvenliğini ve etkinliğini desteklemektedir (80,81).

2.3.3.1.2.2.Dinoprostone (Prostoglandin E2) ve Dinoprost (F2a)

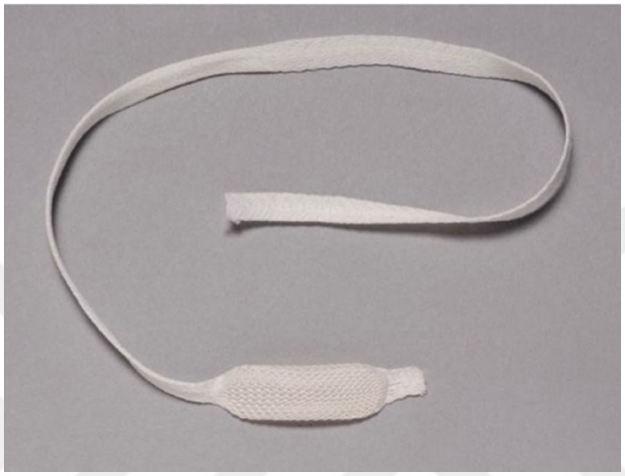
Dinoprostonun (PGE2) ve dinoprostun (PGF2a) servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için kullanılması 50 yıl önce rapor edilmiştir (82). 1980'lerin ortalarında PGE2'nin servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu ajanı olarak PGF2a'dan daha etkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle dinoprostone bu endikasyon için en etkili farmakolojik ajan olarak kabul edildi. Aşırı uterus taşisitolisi nedeniyle, ekstraamniyotık PGE2 jeli ve 20 mg'lık PGE2 fitilinin küçük parçalarının intravajinal kullanımı durdurulmuştur. (83,84). Mevcut durumda, servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için FDA'nın onayladığı tek prostoglandin PGE2 (dinoprostone)'dir.

PGE1 gibi, PGE2 ve PGF2α da G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak myometriyal kasılmaları tetikler ve kollajenaz salınımını teşvik ederek servikste bulunan kolajen helikslerinin azalmasına neden olur (85). Dışarıdan uygulanan prostoglandin, kollajen yapısındaki düzensizlikleri tetikleyerek servikal olgunlaşmayı indükler; bunun yanı sıra vazodilatasyona neden olur, stromal lökositlerin artışını destekler ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını uyarır.

Etkinliğini korumak için hem dinoprostone vajinal fitiller hem de vajinal eklentiler dondurularak saklanmalıdır. Vajinal uygulamadan sonra sentetik PGE2 dinoprostonun plazma yarı ömrü yaklaşık 2.5 ila 5 dakikadır (86,87).

Dinoprostone (Propess), vajinal fornikse yerleştirilen ve yavaş salım sağlayan bir fitil formülasyonudur. Bu, küçük, beyaz gözenekli bir polyester kese içinde tutulan ince, yağlı, dikdörtgen şeklinde polimerik bir sunudur. Kesenin vajinadan kolayca çıkarılmasını sağlamak için uzun bir kuyruğu vardır (Şekil 4). Propess tek doz şeklinde arka fornikse transvers olarak yerleştirilir. yerleştirme sırasında lubrikan

kullanılacaksa az miktarda olmalıdır. Aşırı lubrikan kullanımı kesenin üzerini kaplayarak dinoprostone salınımını engellemektedir. Hastalar fitilin yerleştirilmesinden sonra 2 saat boyunca yatar durumda kalmalıdır. Bu 10 mg'lık fitil, her saat 0,3 mg dinoprostone salınımı gerçekleştirerek 24 saat boyunca yerinde kalabilir. Bunun yanı sıra, oksitosin infüzyonuna geçmeden en az 30 dakika önce fitilin çıkarılması gerekmektedir (58).



Şekil 4 : Propess ® vajinal ovul

Dinoprostone jeller, 0,5 mg dinoprostone içeren 2,5 mL'lik enjektör formatında sunulmaktadır. Aplikatör kullanılarak internal os seviyesinin hemen altındaki servikal kanala yerleştirilir. 6 saatte bir 0,5 mg'lık doz, 24 saatte 1,5 mg'a kadar tekrarlanabilir. Jel yerleştirildikten sonra hastalar 15 ile 30 dakika boyunca yatay durumda kalmalıdır. Oksitosine başlamadan önce dinoprostone jelin yerleştirilmesinden sonra 6 ile 12 saat geçmelidir (58).

Dinoprostonun etkinliğine ait çoğu meta-analiz, 24 saat içinde doğuma kadar geçen sürenin kısaldığını bildirmektedir.

PGE2'nin gastrointestinal sistemdeki düz kaslar üzerindeki etkisi, bazı hastalarda bulantı, kusma ve ishale yol açabilir, ancak bu etkiler PGE1'e göre daha seyrek görülmektedir.

2.3.3.2. Mekanik Yöntemler

1855 yılında Braun, serviksin açılması amacıyla lastik bir balonun kullanılabileceğini gösteren ilk kişi oldu. (88). Aynı yıl Mattei serviksi genişletmek için "yukarıdan aşağıya " yöntemini tanımladı. Mattei, doğum yapan kadınlarda koyun mesanesinden yapılmış su dolu bir balon kullansa da, bu çalışması indüksiyon öncesi servikal olgunlaşma için tek balonlu kateterin (Foley) öncüsü olarak tanınmaktadır. Foley kateterinin ayaktan servikal olgunlaşma için önerilmesi 2001 yılına dayanmaktadır (89).

Foley kateteri ile aşağı doğru uygulanan kuvvetler veya higroskopik dilatatör kullanılarak serviksin çevresel olarak genişletilmesi, mekanik yöntemlerle servikal olgunlaşmanın ana yollarıdır. Servikal olgunlaşma sürecinde inflamasyon ve prostoglandin salınımı da önemli bir rol oynar (90).

Çeşitli işlemler için serviksi genişletmek amacıyla başka bir çok yöntem kullanılmış olsa da en sık kullanılan yöntemler; Foley kateter (tek balonlu kateter) , çift balonlu kateter, laminarya ve sentetik higroskopik dilatörlerdir.

Foley kateterin yapısal özellikleri, malzeme, ölçüm cihazı ve balon hacmi haricinde, büyük ölçüde standarttır. Gösterge tipik olarak 16'dan 26'ya kadar olan bir aralıkta yer alırken, şişirme balonlarının hacimleri 30 mL ile 80 mL arasında değişiklik göstermektedir. oley kateterinin yapımında kullanılan malzemeler genellikle lateks veya silikon kauçuk bazlıdır; Cook kateteri ise silikondan üretilmiştir.

Kateterler genellikle dijital olarak yerleştirilirken, serviksin çok az genişlemesi durumunda spekulum ve halkalı forseps yardımıyla da takılabilir. Balonlar, yerleştirildikten sonra serviksin dilatasyonunu teşvik etmek için dışarıya doğru mekanik basınç oluşturacak şekilde şişirilir. Kataterler daha erken düşmemişse 12 saat sonra çıkarılır (62). Servikal balon tedavisi uygulayanlar arasında en önemli fark, balonun doldurulduğu hacimdir. Balon hacminin doğum indüksiyon süresine etkisi olduğu gözlemlenmektedir (56).Schoen ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları 7 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, yüksek balon dolum hacminin doğum indüksiyonu süresini kısalttığını buldu, ancak çalışmaları paritenin dolum hacmi ile doğum indüksiyon süresi arasındaki ilişkiyi nasıl değiştirebileceğini değerlendirme konusunda yetersizdi (91).

Foley kateter ile benzer performansa sahip olan çift balonlu kateterin daha yüksek maliyeti, önemli bir dezavantaj olarak öne çıkmaktadır. Foley kateter, servikal olgunlaşma için kullanıldığında "etiket dışı" olarak kabul edilirken, çift balonlu kateter FDA tarafından onaylanmıştır. Foley kateter, maliyetinin daha düşük olması ve çift balonlu kateterle benzer etkinliğe sahip olması nedeniyle, sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında servikal olgunlaşma için tercih edilen birincil seçenek olmaktadır.

Ozmotik dilatörler, servikal kanala yerleştirildiğinde sıvıları emerek çaplarını büyütür ve böylece serviksin genişlemesine olanak tanır. İki farklı ozmotik dilatör mevcuttur: biri sentetik higroskopik bir seçenek olan Dilapan-S, diğeri ise Laminaria'dır. (62). Laminarya, nemi yavaşça emen ve servikse yerleştirildiğinde genişleyen , doğal olarak yosundan oluşan bir deniz bitkisidir.

Dilapan-S, nemi yavaşça emen ve saatlerce genişleyen Aquacryl adlı bir sentetik hidrojel ile yapılan higroskopik bir dilatördür. Yıllardır gebeliğin sonlandırılmasında kullanılan Dilapan-S, diğer sentetik servikal dilatörlerden daha etkili olduğu bulunmuştur (89). Yeni araştırmalar, Dilapan-S'in indüksiyon öncesi servikal olgunlaşmada başarılı bir alternatif olduğunu göstermiştir (92).

Higroskopik dilatörler olan Dilapan-S ve laminarya sünger forseps yardımıyla yerleştirilirken, vajinal spekulum kullanılır. Yaklaşık 12 saat boyunca yerinde kalan dilatörler, çubukların genişlemesi sayesinde rahim ağzını nazikçe genişletir.

Araştırmalar, mekanik servikal olgunlaştırma yöntemleri, özellikle Foley kateterinin, misoprostol ve prostoglandin gibi farmakolojik ajanlarla karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi servikal olgunlaşmada benzer etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (94,95). Dilapan-S gibi diğer mekanik dilatörlerin etkinliğini değerlendiren daha az çalışma olmasına rağmen, bu mekanik ajanların indüksiyon öncesi servikal olgunlaşma için Foley kateterin etkinliğine benzer görülmektedir (92) .

2011 yılında 46 makaleden oluşan bir incelemede, mekanik yöntemler PGE2 ve misoprostole kıyasla uterus hiperstimülasyonunu azalttığı görüldü ancak diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında anne ve yenidoğan enfeksiyon morbiditesini arttırdığı bulunmuştur (74). Mekanik yöntemlerin invaziv doğası nedeniyle, bu yöntemlerin enfeksiyon riskini arttırma potansiyeline ilişkin endişeler dile getirilmiştir.

2.3.3.3. Membran Stripping

Literatürde 225 yıl önce tanımlanan membran sıyırma ve süpürme işlemi, bir sağlık uzmanının parmağıyla membranların çizilmesini kapsamaktadır (95). Bu muayene, servikal muayene sırasında internal servikal os'un amniyotik membranlara göre hareket ettirilmesini içerir (61).

Stripping işleminin, alt uterus kutbundaki desidual arayüzü bozarak kollejenazlar ve prostoglandinler gibi proservikal yumuşatıcı moleküllerin salınımını tetiklediğine inanılmaktadır (96,97). Genel olarak membran sıyrılması, doğumun spontan başlangıcını uyarır ve postterm gebelik ihtimalini ve sonrasında tıbbi indüksiyon ihtiyacını azaltır (98,99). Yıldırım ve arkadaşları, membran stripping işleminin 41. Haftasına kadar spontan doğum olasılığını arttırdığını buldu (100). Bu yöntemin avantajları arasında maliyet etkinliği, kolay uygulanabilirliği ve pratiklik öne çıkmaktadır. Bu genel görüşe karşın, bu uygulamanın etkinliği ve güvenliği hakkında oldukça az sayıda bilimsel veri mevcuttur.

2.3.3.4. Amniyotomi

Amniyotomi ve fetal membranların yapay yırtılması, 11. yüzyılda Persler tarafından doğum indüksiyonu yöntemi olarak tanıtıldı (101). Amniyotomi, fetal prezentasyonun ve fetal seviyenin tespitinin ardından erişilebilir membranlar plastik bir kanca kullanılarak takılarak yırtılması işlemidir. Amniyotomi, hipofiz bezinden oksitosin salınımını tetikler ve sonrasında lokal olarak prostoglandin salınımını teşvik eder (102,103). Amniyotomi, tek başına ya da uygun servikal durumları olan hastalarda servikal olgunlaşmayı ve doğum indüksiyonunu desteklemek için tercih edilmiştir.

Servikal olgunlaşmadan sonra gerçekleştirildiğinde amniyotomi, amniyotik membranların ön torbasında biriken endojen prostoglandinleri yakındaki uterus desidual dokusuna salabilir, böylece yerel prostoglandinlerin ve kasılmayla ilişkili proteinlerin (CAP'ler) salınımını pozitif bir geri bildirim şeklinde uyararak kontraktiliteyi ve doğumun ilerlemesini önemli bir biçimde arttırabilir (56).

Erken amniyotomi, orta derecede servikal olgunlaşmadan sonra ve oksitosin başlanmasıyla birlikte kullanıldığında doğum sürecini ilerletebilir ve doğuma kadar geçen süreyi kısaltabilir. 2016 yılındaki bir ağ meta-analizinin sonuçlarına göre de, diğer ajanlarla karşılaştırıldığında, amniyotomi ile IV oksitosin kombinasyonunun 24 saat içinde vajinal doğum yapmama riskini önemli ölçüde azalttığı görüldü (80).

Amniyotomi sırasındaki servikal dilatasyonun ne derecede amniyotominin faydasını en üst dereceye çıkaracağı ve doğum indüksiyonu sırasındaki riski en iyi şekilde azaltacağı da açık değildir.

2.3.3.5. Tamamlayıcı Stratejiler

Egzersiz; termde spontan doğum eylemini arttırabilir. Egzersiz, spontan doğumun gerçekleşmesini hızlandıran güvenli bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Hipokrat, meme ucu stimülasyonunun uterus kasılmalarını uyararak doğumu tetikleyeceğini önermiştir (104). Bu yöntem, geçmişten günümüze devam etmiş ve farklı randomize çalışmalar ile sistematik gözden geçirmeler, servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu aracı olarak meme veya meme ucu stimülasyonunu incelemiştir. Meme ucu stimülasyonunun servikal yumuşama ve uterus kasılmalarını indükleme mekanizması henüz tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Yapılan araştırmalar, meme ucu stimülasyonunun emzirme ile ilişkili oksitosin refleksi gibi arka hipofiz bezinden oksitosin üretimini artırabileceğini önermektedir. Ancak oksitosin seviyeleri ile uterus kasılmaları arasında doğrudan bir ilişki kesin olarak gösterilememiştir. 2014 yılında Singh ve arkadaşlarının yaptığı küçük, randomize kontrollü bir çalışmada, 38. gebelik haftasından itibaren günde üç kez 15 ile 20 dakika süren iki taraflı meme masajının vajinal doğum oranını arttırdığını göstermişlerdir (104).

Cinsel ilişki, servikal olgunlaşmayı sağlamak ve doğum indüksiyonuna yardımcı olmak için tamamlayıcı bir yöntem olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Meme ucu stimülasyonu ve orgazmın yarattığı oksitosin salınımı ile birlikte, seminal sıvı prostoglandinlerinin serviks üzerindeki potansiyel etkileri olası etkiler arasında yer alabilir (58). Her ne kadar cinsel ilişkinin doğum indüksiyonundaki rolü merak konusu olsa da, etkinliği ve güvenliği ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Hint Yağı; 1950'lerin başlarında, Amerika Birleşik Devleri'ndeki akademik doğum bilimlerinin yarıdan fazlası ya tek başına oral olarak uygulanan hint yağını ya da sabun köpüğü lavmanlarıyla birlikte kullanılıyordu (106). 2013 yılında yapılan üç küçük çalışmanın Cochrane incelemesi, bu rahatlatıcı ajanın tek dozunun hiçbir fayda sağlamadığını gösterdi (107). Son zamanlarda gerçekleştirilen bir sistematik inceleme ve meta-analiz, hint yağının oral yolla uygulanmasının servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için etkili olduğunu ortaya koymuştur (108).

Akupuntur; geleneksel olarak Doğu Asya'nın bir teklifi olarak kabul edilen ve yüzyıllardır kullanılan akupuntur, ince bir iğnenin belirlenmiş bir sinir bölgesine batırılmasını içerir ve biyolojik bir sistem veya organ üzerinde uzak bir etkiye sahip olduğu hissedilir. Nispeten düşük maliyeti, güvenlik profili ve bulunabilirliği nedeniyle Batı dünyasında daha geniş kabul olduğu gözlemlenmiştir. Akupuntur iğneleri aracılığıyla elektriksel uyarı uygulandığı hastaların %90'ından fazlasında uterus kasılmaları gözlemlendi (109,110,111). 2017 yılında yapılan bir Cochrane incelemesine göre akupuntur, vajinal doğum oranlarını arttırmamaktadır (112). Doğumun tetiklenmesinde akupunkturun olası rolü, daha güçlü araştırma verilerine ihtiyaç duymaktadır.

Özetle, doğum indüksiyonu için kullanılan tamamlayıcı stratejilerin çoğu, yeterince güçlü kontrollü çalışmalarla uygun şekilde değerlendirilmemiştir. Bu uygulamaların pek çoğu gebelikte güvenilir olarak değerlendirilse de, bazıları olumsuz etkilere neden olabilir. Gelecekteki araştırmalarla desteklenene kadar, tamamlayıcı doğum indüksiyon yöntemlerinin bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanması ve uygun danışmanlıkla yönlendirilmesi gerekmektedir.

2.3.3.6. Diğer Farmakolojik Ajanlar

Hamilelik süresince korpus luteum tarafından üretilen relaksin, implantasyon, doku yenilenmesi, kollajen gevşemesi, inflamatuar immün modülasyon ve vasküler değişikliklerde kritik bir rol oynayan bir polipeptid proteindir. Gevşeme seviyeleri hamileliğin erken döneminde en yüksektir ve gebelik ilerledikçe azalır. 2001 yolunda yapılan Cochrane meta-analizde dahil edilen 4 çalışmadan elde edilen veriler, plasebo ile tedavi edilenlerde karşılaştırıldığında relaksin ile tedavi edilen, serviksi olumsuz

olan kadınlarda anlamlı bir azalma olduğunu kaydetti. Her ne kadar meta-analizden elde edilen sonuçlar servikal olgunlaşma üzerinde ılımlı bir etki gösterse de , gevşemeyi servikal olgunlaşma ajanı olarak değerlendiren literatürün büyük kısmı, bu ajanın bu endikasyon için kullanıldığında sınırlı fayda sağladığını ileri sürmektedir (113).

Glikosidik bağları parçalayarak hyaluronik asidi monosakkaritlere dönüştüren enzim, hyaluronidaz olarak bilinir. Hyaluronidaz, hyaluronik asidin viskozitesini azaltarak dokunun geçirgenliğini artıran bir etki gösterir. Bu enzim, tıbbi alanda 60 yılı aşkın bir geçmişe sahiptir ve ilk olarak kadın doğum uygulamalarında perineal yırtıkların, ağrının ve epizyotomi gereksiniminin azaltılmasında kullanılmıştır. Onaylanmış endikasyonlarına ek olarak, doğum indüksiyonundan önce servikal olgunlaşma için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Hyaluronidaz, uterus kasılmalarını indüklemediği için sadece servikal olgunlaştırıcı bir ajan olarak işlev görmektedir.

L-arginin kullanılarak NO sentaz enzimi tarafından üretilen nitrik oksit (NO), hamilelik süresince servikste ve plasentada endojen olarak sentezlenen çok kısa yarı ömre sahip bir serbest radikaldir. NO düzeyleri, gebelik sürecinde terme doğru artarak düzenlenir. NO'nun prostoglandinlerle etkileşimi, servikal olgunlaşmaya yol açan olgunlaşma yollarının ayrılmaz bir parçasıdır (114). 2016 yılında 23 çalışmayla yapılan bir Cochrane incelemede NO donörleri ile plasebo karşılaştırıldı. Plasebo kullanımıyla karşılaştırıldığında NO donörlerinin kullanımı, 12 ve 24 saatte olumsuz servikste azalma ile ilişkili bulunmuştur; ancak 24 saat içinde vajinal doğum ve sezaryen doğum oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur (115). Tüm karşılaştırmalar incelendiğinde, nitrik oksit donörü tedavisi alan kadınların bulantı, baş ağrısı ve kusma gibi yan etkileri daha sık deneyimlediği ifade edilmiştir (58).

2.3.3.7. Kombinasyonla İndüksiyon Metodları

Tüm kombinasyon yöntemlerinin, tek ajan yöntemlerine kıyasla ortalama doğum süresini kısalttığı bulunmuştur (56).

Tek balonlu kateter kullanımının dinoproston, misoprostol veya oksitosinin birleştirilmesi, bu farmakolojik ajanların servikal olgunlaşma ve doğum

indüksiyonunun etkinliğini arttırır. Tek bir ajan ile eş zamanlı kullanılan indüksiyon yöntemlerinin kombinasyonunu karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, balon kateter ile misoprostol kombinasyonunun tek başına tek ajan kullanmaktan daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır (116,117). Elde edilen kanıtlar, doğum sürelerini güvenli bir şekilde yönetirken misoprostol ile intraservikal kateterin birleşiminin en uygun yaklaşım olduğunu göstermektedir (58).

Özellikle serviks durumu uygun olan hastalarda, oksitosin ve amniyotomi kombinasyonu doğum indüksiyonu için en etkili stratejilerden biri olarak görülmektedir (58).

Alfirevic ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir Cochrane incelemede, tek başına oksitosinle indüksiyon ve başlangıçtaki servikal olgunlaşmaya göre prostoglandinlerin ardından oksitosin verilmesine göre 24 saat içinde daha az vajinal doğumla sonuçlandığı görülmüştür (68).

2.3.4. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

İndüksiyonun anneye ve fetusa sunduğu yararlar, hamileliğin sürdürülmesinden daha fazla olduğunda bir endikasyon teşkil eder. Yaygın endikasyonlar arasında erken membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabet mellitus, oligohidroamnıos, güven verici olmayan fetal durum, postterm gebelik ,kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve diyabet gibi metarnal ve fetal tıbbi durumlar yer alır (61).

Doğum indüksiyonu için belirgin şekilde en sık görülen endikasyon olarak, postterm gebelik kabul edilir. Elektif doğum indüksiyonu, özellikle son bilimsel kanıtlara dayanarak giderek daha sık doğum indüksiyonu haline gelmektedir (56).

Doğum indüksiyonu ve augmentasyonu yöntemleri, spontan doğumu engelleyen çoğu durumda kontrendikedir. Plasenta implantasyon anomalileri (plasenta previa vb.), uterin rüptür riski nedeniyle daha önce yapılmış uterin insizyon tipleri, aktif genital herpes enfeksiyonu, bozulmuş pelvik anatomi, serviks kanseri maternal kontrendikasyonlardır. Fetal kontrendikasyonlar arasında makrozomi, hidrosefali, malprezentasyon ve güven vermeyen fetal durum yer alır (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kesitsel araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalara Etik Kurulundan 18.04.2024 tarih ve 5/15 karar sayısı ile ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 04.07.2024 tarih ve 08-41 kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamız Ocak 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğumhanesine doğum indüksiyonu için yatırılan ve bishop skoru 6'nın altında olması nedeniyle servikal olgunlaşma ve indüksiyon için dinoprostone vajinal ovül uygulaması yapılan 181 miad gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerin sosyodemografik bilgileri isim-soyisim, kimlik numarası, doğum yaptıkları tarih, gravide ve paritesi, yaşı, uyruğu, boy-kilosu, boy kilo indeksi, gestasyonel haftaları, maternal hastalıkları ve doğum sürecine ait doğum indüksiyonu sebebi, fetal cinsiyeti, doğum kilosu, aktif eyleme giriş süresi, doğumun 2. Evresinin süresi, doğum şekli, doğum şekli sezaryen ise sezaryen endikasyonu, maternal komplikasyon gelişip gelişmediği, gelişen komplikasyona ait bilgiler hastane dosyaları ve bilgisayar kayıt sistemi taranarak kayıt edilmiştir. Maternal hastalıklar olarak Diabetes Mellitus, Gestasyonel Diabetes Mellitus, kronik hipertansiyon, Gestasyonel Hipertansiyon, hipertroidi, kalp hastalıkları gibi hastalıklar hastahane sisteminden görülüp kayıt edilmiştir.

Hastalar erken term (37-38+6 hafta), full term (39-40+6 hafta) ve geç term-postterm (≥41 hafta) olmak üzere üç farklı gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18-40 yaş arasında 37 hafta ve üzerinde gebelik haftası doğrulanmış tekil gebelikler, sefalik prezantasyonda olma, Bishop skoru <6 , vajinal doğumun kontrendike olmadığı durumlar olarak belirlendi. Çoğu gebeliği olanlar, nonsefalik prezentasyonda olanlar, <37 hafta gebeler, intrauterin ex fetüs gebelikler ,geçirilmiş uterin cerrahi ve sezaryen öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hasta grupları doğumhanede takip edilmiş, belirli aralıklarla servikal muayeneye alınmış, fetuslar kardiotokograf ile yakın olarak izlenmiş gebeler dahil edildi. Karditokografik bulgular değerlendirilirken; bazal fetal kalp hızı 120-160 atım/dk olarak kabul edildi. 160 atım/dk'nın üzeri fetal taşisistol olarak

değerlendirildi. 30 dakikalık 1 periyotta ortalama 10 dakika içinde 5 uterin kontraksıyon ve toplam 200 mU kontraksıyon etkili kontraksıyon olarak kabul edildi ve propes uygulanmasından sonraki etkili kontraksıyon oluşma süresi hastaların geçmiş kardıyotokograf bilgileri incelenerek not edildi. 30 dakikalık 1 periyotta ortalama 10 dakika içinde 5'ten fazla uterin kontraksıyon taşisistol olarak adlandırıldı. Yine fetal kalp atımındaki anormalliklerin eşlik edip etmediği hastaların geçmiş kardıyotokograf bilgileri incelenerek not edildi.

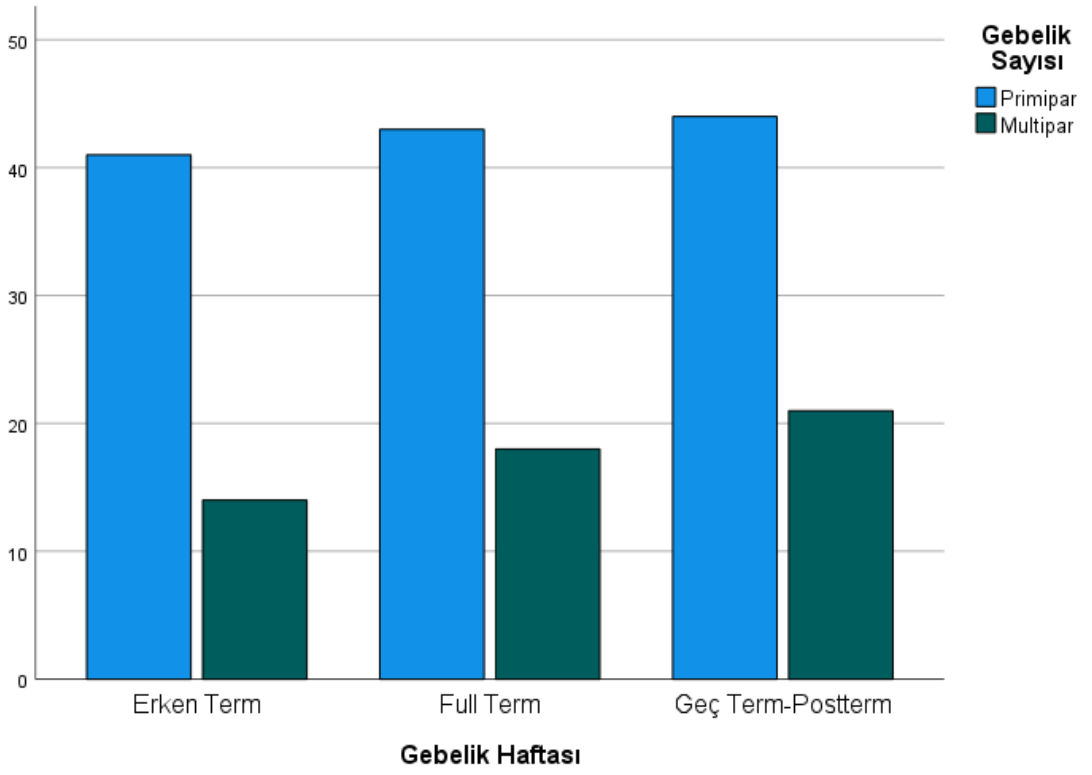
Aktif travayın başlaması, hiperstimülasyon , taşisistol, hipertonus, fetal distres, taşikardi, propes ovülün spontan düşmesi dışında 24 saat uygulanmıştı ve propessin çekilme sebebi ve çekilme süresi hastane dosyaları ve bilgisayar kayıt sistemleri taranarak kaydedildi. Propess çekildikten sonra hastanın digital muayenesine , etkin kontraksıyon durumuna ve Bishop skoruna göre ek indüksiyon ihtiyacı olup olmadığı tespit edilmiş gebelerden ihtiyacı olanlara ek indüksiyon uygulanmış olan hastane dosylarından not edilmiştir. Ek indüksiyon yöntemleri Bishop skoru <6 olanlarda misoprostol tablet intarvagınal olarak uygulanması, Bishop skoru >6 olanlarda oksitosin infüzyonu şeklindedir. Oksitosin infüzyonu 500 mL Ringer Laktat içine 10 ünite oksitosin konularak hazırlanmış, 4 miliünite/dakika oksitosin infüzyonu şeklinde başlanılmış ve 20 dakika aralıklarla 2 miliünite yeterli kontraksiyon oluşana kadar arttırılmıştır.

Elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz IBM SPSS 27 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için basıklık ve çarpıklık katsayılarına bakılmıştır. Sürekli verilerden normal dağılanlarda ortalama ± standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca ile 25-75. çeyreklik ve kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılım göstermesi durumunda üçlü karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA testi; normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan RxC tablolarda Pearson ki-kare ve beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğumhanesine doğum indüksiyonu için yatmış olan ve Bishop skoru 6'nın altında olması nedeniyle servikal olgunlaşma ve indüksiyon için dinoprostone vajinal ovül uygulaması yapılan 181 miad gebe dahil edilmiştir. Gebeleri erken term, full term ve geç term-postterm gruplarına ayırarak karşılaştırma yaptık.

Erken term grubunun %90.9'u Türk ve %9.1'i yabancı uyruklu, full term grubunun %90.2'si Türk ve %9.8'i yabancı uyruklu ve geç term-postterm grubunun %90.8'i Türk ve %9.2'si yabancı uyrukludur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık izlenmedi. Erken term grubunun %74.5'i primipar ve %25.5'i multipar, full term grubunun %70.5'i primipar ve %20.5'i multipar ve geç term-postterm grubunun %67.7'si primipar ve %32.3'ü multipardır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık izlenmedi. Grupların ikili karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.



Şekil 5. Gebelik Sayısının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı

Erken term, full term ve geç term-postterm olarak grupların sırasıyla yaş ortalamaları 25.82±4.56, 25.52±4.32, 26.03±5.10 idi. Gruplar arasında yaşlar açısından istatistiksel fark izlenmedi. Grupların kilo, boy ve BKI median değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ve p değerli sırasıyla p=0.452, p=0.86, p=0.388 idi. Demografik özelliklerin gebelik haftasına göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonucunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Gruplar demografik özelliklerine göre benzer dağılım özelliklere sahipti.

Gebelere ait demografik özelliklerin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Gebelere Ait Demografik Özelliklerin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

Demografik Özellikler		**Erken Term (N=55)**	**Full Term (N=61)**	**Geç Term-Postterm (N=65)**	**İstatistiksel Analiz**	
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Uyruk	Türk	50 (90.9)	55 (90.2)	59 (90.8)	0.022	0.989
	Yabancı	5 (9.1)	6 (9.8)	6 (9.2)		
Gebelik Sayısı	Primipar	41 (74.5)	43 (70.5)	44 (67.7)	0.678	0.712
	Multipar	14 (25.5)	18 (29.5)	21 (32.3)		
İkili Karşılaştırma				Erken Term-Full Term	0.238	0.626
				Erken Term-Geç Term-Postterm	0.677	0.411
				Full Term-Geç Term-Postterm	0.115	0.734
					F	**p****
Yaş	x̄±SS	25.82±4.56	25.52±4.32	26.03±5.10	0.185	0.831
					χ^2	**p*****
Boy (cm)	Med. (İKA)	165.00 (162.00-167.00)	165.00 (160.50-167.50)	165.00 (160.00-167.00)	0.301	0.860
Kilo (kg)	Med. (İKA)	71.00 (67.00-75.00)	72.00 (69.00-76.00)	71.00 (66.00-78.00)	1.590	0.452
BKİ	Med. (İKA)	26.45 (24.17-28.26)	27.34 (24.80-29.30)	26.67 (24.24-29.93)	1.892	0.388

*Ki-kare testi, **Tek yönlü ANOVA testi, ***Kruskal-Wallis H testi, [a]Sütun yüzdesi, Med: Medyan, 25-75.

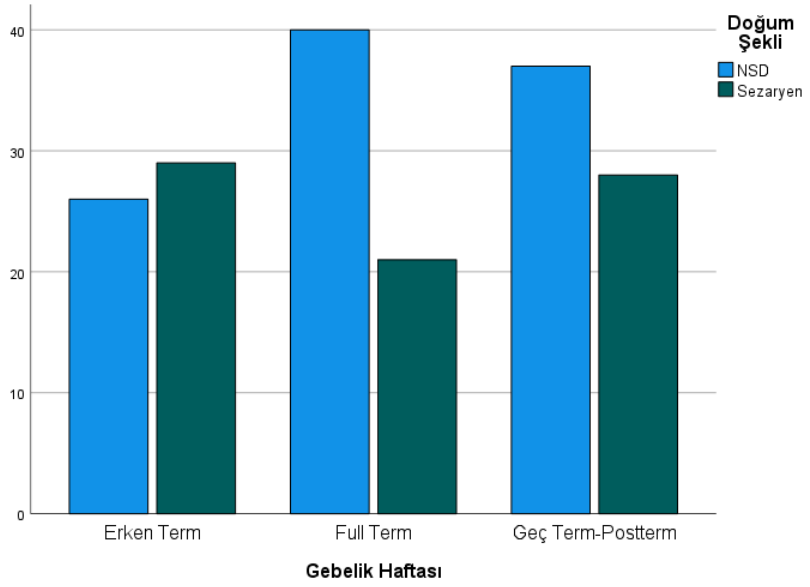
Erken term grubunun %46.4'ü NSD ve %53.6'sı sezaryen, full term grubunun %65.6'sı NSD ve %34.4'ü sezaryen ve geç term-postterm grubunun %56.9'u NSD ve %43.1'i sezaryen doğum yapmıştır. Doğum şeklinin gebelik haftasına göre istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). İkili karşılaştırmalarda ise doğum şeklinin erken term - full term grubuna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş ($p<0.05$) olup full term grubunun NSD yüzdesi erken term grubundan daha yüksektir.

Gebelerin doğum şeklinin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Gebelerin Doğum Şeklinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

		Erken Term (N=55) N (%)[a]	**Full Term (N=61) N (%)[a]**	**Geç Term-Postterm (N=65) N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Doğum Şekli	NSD	26 (47.3)	40 (65.6)	37 (56.9)	3.950	0.139
	Sezaryen	29 (52.7)	21 (34.4)	28 (43.1)		
İkili Karşılaştırma				Erken Term-Full Term	3.950	**0.047**
				Erken Term-Geç Term-Postterm	1.113	0.292
				Full Term-Geç Term-Postterm	0.991	0.320

*Ki-kare testi, [a]Sütun yüzdesi



Şekil 6. Doğum Şeklinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı

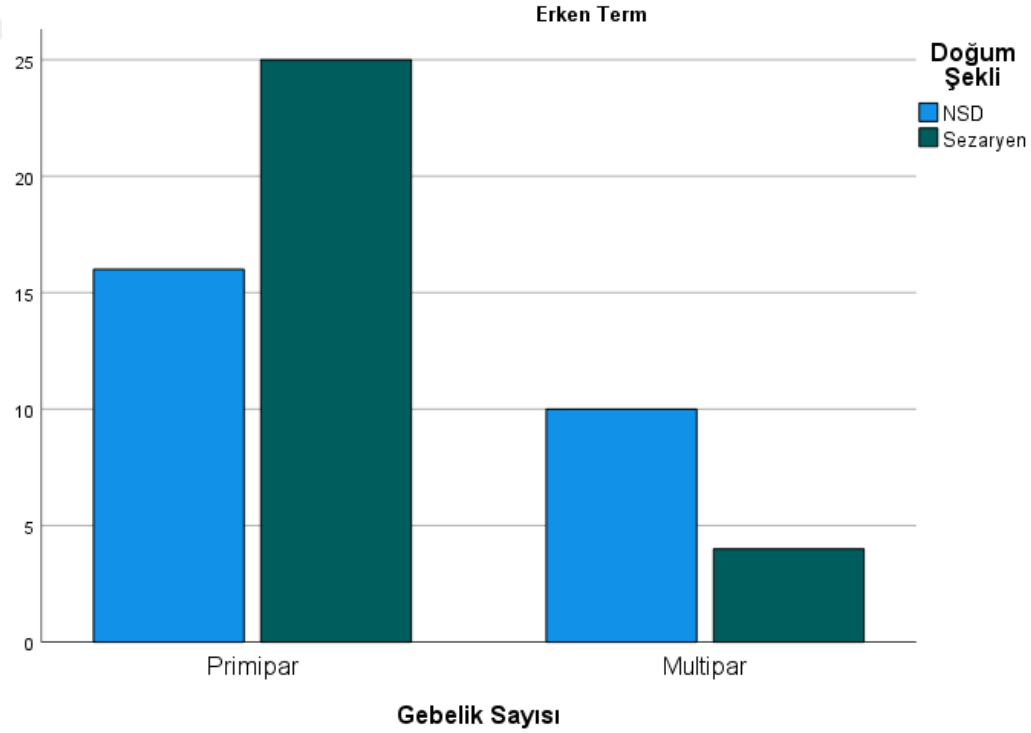
Doğum şekli, gebelik sayısına göre erken term ve geç term-postterm gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$). Buna göre erken term ve geç term-postterm gruplarında multipar olanların NSD yüzdesi primipar olanlardan daha yüksektir.

Gebelerin doğum şeklinin gebelik sayısına göre dağılımı her bir grup için Tablo 3'te verilmiştir.

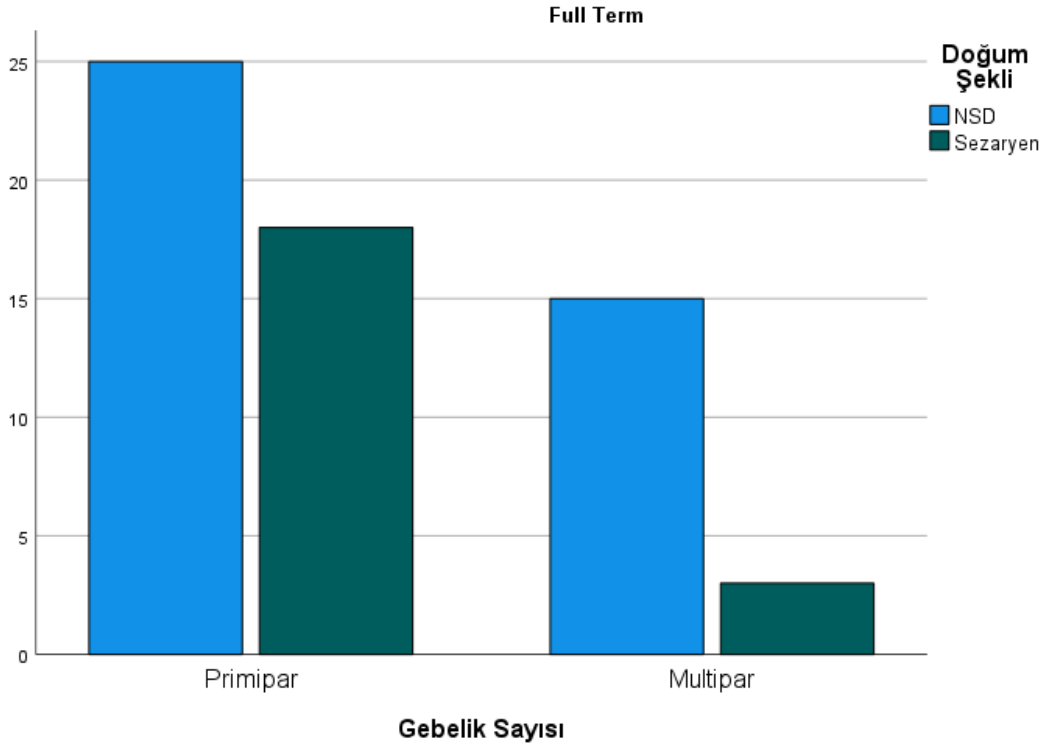
Tablo 3. Gebelerin Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılımı (N=181)

			Primipar N (%)[a]	Multipar N (%)[a]	χ^2	p*
Erken Term (N=55)	**Doğum Şekli**	NSD	16 (39.0)	10 (71.4)	4.396	**0.036**
		Sezaryen	25 (61.0)	4 (28.6)		
Full Term (N=61)	**Doğum Şekli**	NSD	25 (58.1)	15 (83.3)	3.568	0.059
		Sezaryen	18 (41.9)	3 (16.7)		
Geç Term-Postterm (N=65)	**Doğum Şekli**	NSD	20 (45.5)	17 (81.0)	7.305	**0.007**
		Sezaryen	24 (54.5)	4 (19.0)		

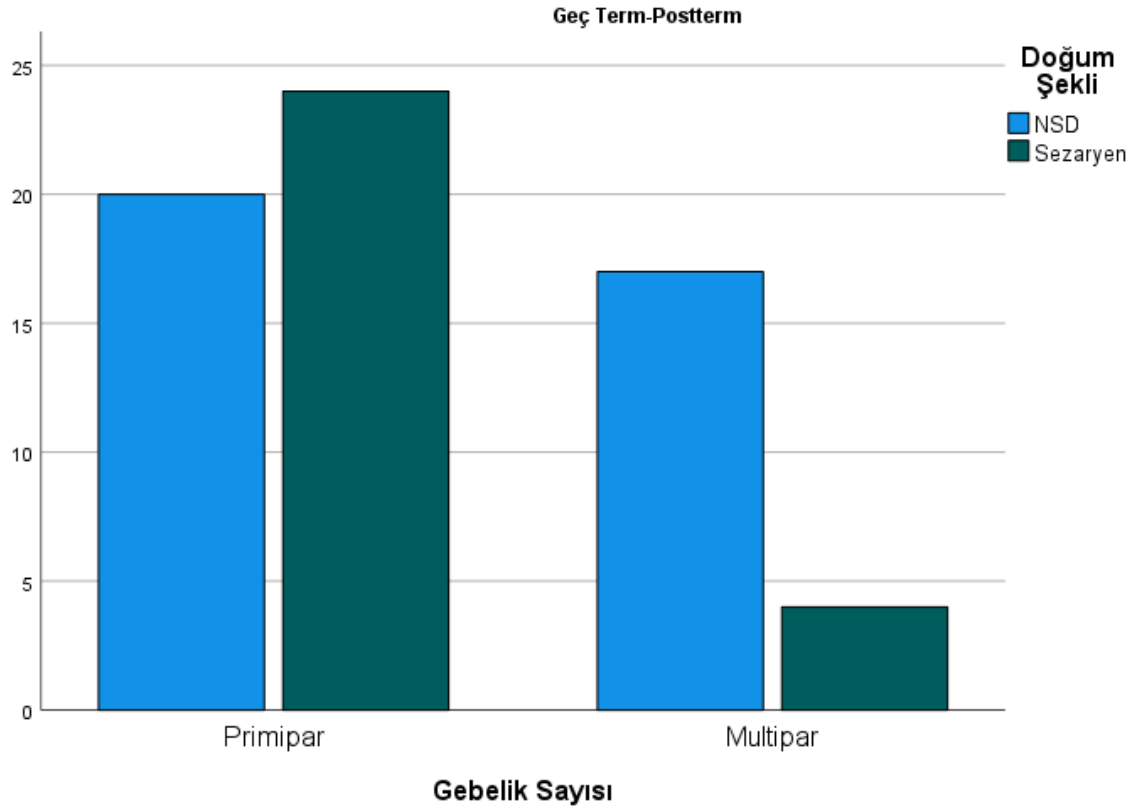
*Ki-kare testi, [a]Sütun yüzdesi



Şekil 7. Erken Term Grubunda Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılımı



Şekil 8. Full Term Grubunda Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılım



Şekil 9. Geç Term-Postterm Grubunda Doğum Şeklinin Gebelik Sayısına Göre Dağılımı

Erken term grubunun %38.2'sinin fetal cinsiyeti kız ve %61.8'inin erkek, full term grubunun %55.7'si kız ve %44.3'ü erkek ve geç term-postterm grubunun %55.4'ü kız ve %44.6'sı erkektir. Fetal cinsiyetler arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Erken term grubunun %29.1'inde, full term grubunun %27.9'unda ve geç term-postterm grubunun %16.9'unda maternal hastalıklar vardır. Maternal hastalıklar , gruplarda benzer oranlarda görülmektedir ve gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Grupların gebelik sayısı, doğum sayısı ve düşük sayısı arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ve p değerleri sırasıyla p=0.796, p=0.710, p=0.199 idi. Erken term, geç, full term, geç term-postter olarak grupların sırasıyla Bishop skorları ortalama 1.89±1.47, 1.79±1.25, 1.60±1.22 idi. Gruplar arasında Bishop skoru açısından istatistiksel fark izlenmedi (p=0.467)

Gebelere ait doğum süreci ve obstetrik bilgilerin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Gebelere Ait Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgilerin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgiler (Kategorik)		**Erken Term (N=55)**	**Full Term (N=61)**	**Geç Term-Postterm (N=65)**	**İstatistiksel Analiz**	
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Fetal Cinsiyet	Kız	21 (38.2)	34 (55.7)	36 (55.4)	4.624	0.099
	Erkek	34 (61.8)	27 (44.3)	29 (44.6)		
Maternal Hastalıklar	Var	16 (29.1)	17 (27.9)	11 (16.9)	3.031	0.220
	Yok	39 (70.9)	44 (72.1)	54 (83.1)		
Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgiler (Sayısal)					**χ^2**	**p****
Gebelik Sayısı	Med. (İKA)	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	0.457	0.796
Doğum Sayısı	Med. (İKA)	0.00 (0.00-0.75)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)	0.686	0.710
		N=11	**N=12**	**N=9**	**χ^2**	**p****
Düşük Sayısı	Med. (İKA)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-1.00)	3.230	0.199
		N=55	**N=61**	**N=65**	**F**	**p*****
Bishop Skoru	x̄±SS	1.89±1.47	1.79±1.25	1.60±1.22	0.764	0.467

*Ki-kare testi, **Kruskal-Wallis H testi, ***Tek yönlü ANOVA testi, [a]Sütun yüzdesi, Med: Medyan, 25-75. (İKA)

Doğum indüksiyonunun en sık sebepleri sırasıyla erken term grubunda oligohidroamnios ve PROM (%45.5), IUGR (%32.7), preeklampsi (%10.9) ve full term grubunda oligohidroamnios ve PROM (%54.1), preeklampsi (%16.4), IUGR'dir (%11.5). Geç term-postterm grubundaki bütün gebelerin doğum indüksiyonu sebebi ise gün aşımı gebeliktir (%100) ve bu yüzden karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Doğum indüksiyonunun sebeplerinin erken term ve full term gruplarında farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre doğum indüksiyonu sebepleri olarak erken term grubunun IUGR yüzdesi full term grubundan daha yüksek olup ,full term grubunda güven vermeyen fetal durum görülürken, erken term grubunda görülmemektedir.

Gebelerin doğum indüksiyonu sebeplerinin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Gebelerin Doğum İndüksiyonu Sebeplerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

		Erken Term (N=55)	**Full Term (N=61)**	**İstatistiksel Analiz**	
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Doğum İndüksiyonu Sebepleri	Oligohidroamnios ve PROM	25 (45.5)	33 (54.1)	12.755	**0.030**
	Gestasyonel Hastalıklar	2 (3.6)	3 (4.9)		
	Gebelik Kolestazı	3 (5.5)	3 (4.9)		
	Gün Aşımı Gebelik	0 (0.0)	0 (0.0)		
	IUGR	18 (32.7)	7 (11.5)		
	Preeklampsi	6 (10.9)	10 (16.4)		
	Güven Vermeyen Fetal Durum	0 (0.0)	5 (8.2)		
	Kötü Obstetrik Öykü	1 (1.8)	0 (0.0)		

*Fisher Freeman Halton testi, [a]Sütun yüzdesi

Propesin çekilme sebepleri en çok sırasıyla erken term grubunda fetal sıkıntı (%34.5), aktif eyleme giriş (%27.3), yetersiz cevap (%20); full term grubunda aktif eyleme giriş (%42.6), yetersiz cevap (%21.3), fetal sıkıntı (%14.8), spontane düşme

(%13.1) ve geç term-postterm grubunda aktif eyleme giriş (%40), fetal sıkıntı (%26.2) ve yetersiz cevaptır (%21.5). Propesin çekilme sebeplerinde erken term, full term ve geç term-postterm olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Erken term gebelikte servikal olgunlaşma full term ve geç term-postterm gebeliklere kıyasla daha az olduğu için , aktif eyleme giriş daha az görülmektedir. Bu da erken term gebelikte fizyolojik olarak servikal olgunlaşmanın erken dönemi olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Fetal sıkıntı oranı ise erken term, full term, geç term-postterm gebelerde sırasıyla %34.5, %14.8, %26.2'dır. En sık erken term gebelerde görülürken, full term gebelerde ise en az sıklıkta görülmelktedir.

Gebelerin propesin çekilme sebeplerinin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Gebelerin Propesin Çekilme Sebeplerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

		Erken Term (N=55)	**Full Term (N=61)**	**Geç Term-Postterm (N=65)**	**İstatistiksel Analiz**	
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Propesin Çekilme Sebepleri	Aktif Eyleme Giriş	15 (27.3)	26 (42.6)	26 (40.0)	11.173	0.314
	Fetal Sıkıntı	19 (34.5)	9 (14.8)	17 (26.2)		
	Spontane Düşme	5 (9.1)	8 (13.1)	6 (9.2)		
	Şiddetli Preeklampsi	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
	Taşisistol	4 (7.3)	5 (8.2)	2 (3.1)		
	Yetersiz Cevap	11 (20.0)	13 (21.3)	14 (21.5)		
İkili Karşılaştırma				Erken Term-Full Term	8.120	0.145
				Erken Term-Geç Term-Postterm	4.340	0.502
				Full Term-Geç Term-Postterm	3.883	0.432

*Fisher Freeman Halton testi, [a]Sütun yüzdesi

Erken term grubunda 36 (%65.5), full term grubunda 47 (%77), geç term-postterm grubunda 48 (%73.8) kişi aktif eyleme girmiştir. aktif eyleme girme durumunun gebelik haftasına göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur (p>0.05).

Aktif eyleme girme durumunun gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 7 ’de verilmiştir.

Tablo 7. Gebelerin Aktif Eyleme Giriş Durumunun Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

		Erken Term (N=55)	**Full Term (N=61)**	**Geç Term-Postterm (N=65)**		
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Aktif Eyleme Girme Durumu	Evet	36 (65.5)	47 (77.0)	48 (73.8)	2.054	0.358
	Hayır	19 (34.5)	14 (23.0)	17 (26.2)		

*Ki-kare testi, [a]Sütun yüzdesi

Sezaryen endikasyonlarının dağılımı erken term grubunun %48.3’ünde fetal sıkıntı, %31’inde CPD (Sefalopelvik uygunsuzluk) , %10.3’ünde aktif faz arresti, %6.9’unda şiddetli preeklampsi ve %3.4’ünde diğer endikasyonlar; full term grubunun %60’ında fetal sıkıntı, %20’sinde CPD, %5’inde aktif faz arresti, %10’nunda şiddetli preeklampsi ve %5’inde diğer endikasyonlar ve geç term-postterm grubunun %75’inde fetal sıkıntı, %17.9’unda CPD ve %7.1’inde diğer endikasyonlar vardır. Sezaryen endikasyonlarında erken term, full term ve geç term-postterm olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Gebelerin sezaryen endikasyonlarının gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Gebelerin Sezaryen Endikasyonlarının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=78)

		Erken Term (N=30)	**Full Term (N=20)**	**Geç Term-Postterm (N=28)**	**İstatistiksel Analiz**	
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Sezaryen Endikasyonları	Fetal Sıkıntı	14 (48.3)	12 (60.0)	21 (75.0)	8.680	0.370
	CPD	9 (31.0)	4 (20.0)	5 (17.9)		
	Aktif Faz Arresti	3 (10.3)	1 (5.0)	0 (0.0)		
	Şiddetli Preeklampsi	2 (6.9)	2 (10.0)	0 (0.0)		
	Diğer	1 (3.4)	1 (5.0)	2 (7.1)		
İkili Karşılaştırma				Erken Term-Full Term	1.827	0.852
				Erken Term-Geç Term-Postterm	7.121	0.091
				Full Term-Geç Term-Postterm	4.345	0.362

*Fisher Freeman Halton testi

Primipar gebelerin sezaryen endikasyonlarının dağılımı erken term grubunun %44'ünde fetal sıkıntı, %36'sında CPD, %18'inde aktif faz arresti, %8'inde şiddetli preeklampsi ve %4'ünde diğer endikasyonlar; full term grubunun %55.6'sında fetal sıkıntı, %22.2'sinde CPD, %5.6'sında aktif faz arresti, %11.1'inde şiddetli preeklampsi ve %5.6'sında diğer endikasyonlar ve geç term-postterm grubunun %70.8'inde fetal sıkıntı, %20.8'inde CPD ve %8.3'ünde diğer endikasyonlar vardır. Primar gebelerde sezaryen endikasyonları arasında erken term, full term ve geç term-postterm gebeler arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Primipar olan gebelerin sezaryen endikasyonlarının gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9. Primipar Olan Gebelerin Sezaryen Endikasyonlarının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=67)

		Erken Term (N=25)	**Full Term (N=18)**	**Geç Term-Postterm (N=24)**	**İstatistiksel Analiz**	
		N (%)[a]	**N (%)[a]**	**N (%)[a]**	**χ^2**	**p***
Sezaryen Endikasyonları	Fetal Sıkıntı	11 (44.0)	10 (55.6)	17 (70.8)	7.715	0.419
	CPD	9 (36.0)	4 (22.2)	5 (20.8)		
	Aktif Faz Arresti	2 (8.0)	1 (5.6)	0 (0.0)		
	Şiddetli Preeklampsi	2 (8.0)	2 (11.1)	0 (0.0)		
	Diğer	1 (4.0)	1 (5.6)	2 (8.3)		

*Fisher Freeman Halton testi

Erken term grubunun %19.2'si, full term grubunun %20'si full term ve/veya geç term-postterm grubunun %29.7'si ek indüksiyon kullanmıştır. Ek indüksiyon gereksiniminin gebelik haftasına göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Gebelerin ek indüksiyon gereksiniminin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Gebelerin Ek İndüksiyon Gereksiniminin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=103)

		Erken Term (N=26) N (%)[a]	Full Term (N=40) N (%)[a]	Geç Term-Postterm (N=37) N (%)[a]	İstatistiksel Analiz χ^2	p*
Ek İndüksiyon Gereksinimi	Kullanmış	5 (19.2)	8 (20.0)	11 (29.7)	1.341	0.512
	Kullanmamış	21 (80.8)	32 (80.0)	26 (70.3)		
İkili Karşılaştırma				Erken Term-Full Term	0.006	0.939
				Erken Term-Geç Term-Postterm	0.888	0.346
				Full Term-Geç Term-Postterm	0.979	0.322

*Ki-kare test

Propesin uygulanmasından sonra etkin kontraksiyon oluşma süresi erken term, full term ve geç term-postterm gebelerde sırasıyla ortalama 4.90±2.55, 4.08±2.24, 5.44±3.55 saat idi ve etkin kontaksiyon oluşma süresi gebelik haftasına göre istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Yapılan çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre de geç term-postterm grubunun etkin kontaksiyon oluşma süre ortalaması full term grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Propesin çekilme süresi erken term, full term ve geç term-postterm gebelerde sırasıyla ortalama 8.44±4.48, 7.92±4.09, 8.76±4.18 saat idi. Aktif eyleme giriş süresi erken term, full term ve geç term-postterm gebelerde sırasıyla ortalama 11.02±8.30, 11.00±8.31, 9.80±5.70 saat idi. Erken term, full term ve geç term-postterm gebelerde sırasıyla 2. evrenin medyan süresi 11.50 (4.00-15.50), 10.00 (5.00-20.00), 10.00 (5.00-20.00) dakika idi. Erken term, full term ve geç term-postterm gebelerde sırasıyla doğuma kadan geçen medyan süre 10.00 (6.00-16.50), 9.00 (6.50-15.50), 11.75 (7.00-17.75) saat idi. Grupların propesin çekilme süresi, aktif eyleme giriş süresi, 2. Evrenin süresi ve doğuma kadar geçen süreye bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ve p değerleri sırasıyla p=0.534, p=0.930, p=0.706, p=0.387 idi.

Gebelere ait doğum süreci ve obstetrik bilgilerin (sayısal) gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 11. Gebelere Ait Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgilerin (Sayısal) Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=181)

Doğum Süreci ve Obstetrik Bilgiler (Sayısal)		**Erken Term (N=55) N (%)[a]**	**Full Term (N=61) N (%)[a]**	**Geç Term-Postterm (N=65) N (%)[a]**	**İstatistiksel Analiz**	
					F	**p***
Propesin Çekilme Süresi (Saat)	x̄±SS	8.44±4.48	7.92±4.09	8.76±4.18	0.629	0.534
		N=49	**N=57**	**N=59**	**F**	**p***
Etkin Kontaksiyon Oluşma Süresi (Saat)	x̄±SS	4.90±2.55	4.08±2.24	5.44±3.55	3.323	**0.039**
Çoklu Karşılaştırma (Tukey Testi)		Erken Term-Full Term (p=0.308) Erken Term-Geç Term-Postterm (p=0.589) Full Term-Geç Term-Postterm (**p=0.030**)				
		N=27	**N=40**	**N=36**	**F**	**p***
Aktif Eyleme Giriş Süresi (Saat)	x̄±SS	11.02±8.30	11.00±8.31	9.80±5.70	0.311	0.733
		N=27	**N=40**	**N=36**	**χ^2**	**p****
2. Evrenin Süresi (Dakika)	Med. (İKA)	11.50 (4.00-15.50)	10.00 (5.00-20.00)	10.00 (5.00-20.00)	0.697	0.706
		N=27	**N=40**	**N=36**	**χ^2**	**p****
Doğuma Kadar Geçen Süre (Saat)	x̄±SS	11.96±8.67	14.00±8.81	12.89±8.66	1.898	0.387
	Med. (İKA)	10.00 (6.00-16.50)	9.00 (6.50-15.50)	11.75 (7.00-17.75)		

*Tek yönlü ANOVA testi, **Kruskal-Wallis H testi, Med: Medyan, 25-75. (İKA)

5. TARTIŞMA

Doğum indüksiyonu, vajinal doğumu gerçekleştirmek amacıyla spontan doğum eylemi başlamadan önce dışarıdan verilen ajanlar ile serviksin olgunlaştırılması ve uterus kontraksiyonlarının uyarılması ile doğum eyleminin başlatılmasıdır (64). Doğum indüksiyonunun amacı, anne ve fetus açısından doğumun gerçekleşmesinin daha olumlu olduğu düşünülen durumlarda doğum eyleminin başlatılmasıdır (119). Doğum indüksiyonu, dünyada doğumların yaklaşık % 10'nunda uygulanan yaygın bir doğum müdahalesidir (120).

Biz çalışmamızda Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğumhanaye doğum indüksiyonu için yatmış olan ve Bishop Skoru 6'nın altında olan ve dinoprostone vajinal ovül uygulaması yapılan 181 miad gebeyi dahil ederek dinoprostone vajinal ovülün doğum sürecine ait sonuçlarını inceledik. Bu doğrultuda, gebeleri erken term, full term ve geç term-postterm olmak üzere üç gruba ayırarak karşılaştırma yaptık. Dinoproston vajinal ovül ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcut olmakla birlikte erken term, full term ve geç term- posterm gebelerdeki etkisini kıyaslayan çalışmalar mevcut değildir ve çalışmamız bu yönüyle literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

PGE2 (Dinoprostone) ile plaseboyu karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır ve bunlardan biri Mozurkewich ve meslektaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmadır. Mozurkewich ve ark. 2011 yılında yaptıkları 37 çalışmadan oluşan PGE2 ile plaseboyu kıyaslayan bir sistemik inceleme tanımladılar. Bu derlemede birincil sonuç olarak 24 saat içindeki vajinal doğum ele alındı. Bu çalışmalardan 384 kadının dahil edildiği iki çalışmada , PGE2'nin plaseboya göre 24 saat içinde vajinal doğum yapma başarısını artırdığını ortaya koymuştur. Ancak, bu iki çalışmada, muhtemelen dahil edilen kadınların başlangıç özelliklerindeki farklılıklar ve doz rejimi çalışmalarındaki çeşitlilik nedeniyle önemli bir çalışma-arası heterojenlik gözlemlenmiştir. 6399 kadının dahil olduğu otuz dört çalışma, sezaryen oranlarını karşılaştırmış ve PGE2 ile plasebo grupları arasında benzer oranlar olduğunu göstermiştir. Bu çalışma dinoprostone'nun plaseboya göre normal spontan doğum şansını arttırdığını ve sezaryen oranını arttırmadığını göstererek literatürle uygun sonuçlar elde etmiştir ve dinoprostone vajinal ovülün güvenli bir preperat olduğunu destekler niteliktedir (74).

Literatürde dinoprostone ile ilgili kendi klinik deneyimlerini paylaşan çok sayıda çalışma vardır , bunlardan biri de Tseng ve meslektaşlarıdır. Tseng ve ark. 2020 yılında doğum indüksiyonunda dinoprostone vajinal insertin kullanımıyla ilgili ensitütü deneyimlerini paylaştılar. Bu çalışma doğum indüksiyonu için propess ile indüklenen term gebelerde başarılı vajinal doğum elde etmede paritenin en önemli belirleyicilerden biri olduğunu göstermiştir, çünkü multipar kadınların başarılı vajinal doğum oranı %100 iken nullipar kadınların oran %74, 5 olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda ise normal vajinal doğum oranı erken term primipar gebelerde %39, erken term multipar gebelerde %71,4, full term primipar gebelerde %58,1 , full term multipar gebelerde %83,3, geç term-postterm primipar gebelerde %45,5, geç term-postterm multipar gebelerde %81 olarak bulunmuştur .

Jiménez ve ark. vajinal dinoproston kullanılarak doğum indüksiyonunda etkili bir servikal olgunlaşmanın tahmini için bir model geliştirmek için bir 204 kadın üzerinde prospektif gözlemsel bir çalışma yapmışlardır. Etkili servikal olgunlaşmayı tahmin etmek için üç model oluşturmuşlardır. Gebelik yaşı, erken membran rüptürü, vücut kitle indeksi, tahmini fetal ağırlık ve indüksiyon başlangıcındaki Bishop Skoru değişkenlerinden oluşan C modeli , dinoproston uygulanmasından sonra başarılı servikal olgunlaşmayı tahmin etmede yararlı olabileceğini bulmuşlardır (121). Bu çalışmada indüksiyon başarısında gebelik yaşının etkili ve planlamaya dahil edilmesi gereken bir değişken olduğunu gösterir niteliktedir. Bizim çalışmamızda da erken term gebeliklerde servikal olgunlaşmadaki yetersizliğin nedeniyle sezaryen oranının diğer gebe gruplarından daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sezaryen oranları sırasıyla erken term %52,7, full term %34,4, geç term-postterm %43,1 şeklindedir). Aynı zamanda bu çalışmada da doğum indüksiyonu için ana nedenler postterm gebelik (%32,8) ve erken membran rüptürü (PROM)(%19,1) olarak bulunmuştur ve en sık doğum indiksiyonu sebepleri erken term gebelerde oligohidroamnıos ve PROM (%45,5)(25/55), full term gebelerde olıgohıdroamnıos ve PROM (%54,1)(33/61), geç term-postterm gebelerde ise gün aşımı gebelik (%100)(65/65) olan çalışmamızla benzerdir .

Doğum indüksiyonu sebebine göre dinoprostonu değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Yine bunlarda biri Kansu-Çelik ve meslektaşlarının oligohidromanioslu gebelerde yaptıkları çalışmadır. Kansu-Celik ve meslektaşları, term oligohidramnioslu

ve Bishop skoru ≤ 5 olan hastalarda serviksin olgunlaşması ve doğum indüksiyonu için dinoprostonun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında indüksiyondan doğuma kadar geçen zaman aralığında ve uterin hiperstimülasyon oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır, ancak sezaryen oranı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oligohidroamnios grubunda daha yüksek bulunmuştur (122). Bu sebeple, oligohidramnios bulunan kadınlarda doğum indüksiyonu için vajinal dinoprostone daha dikkatli bir şekilde uygulanabilir .

Literatürde dinoprostone ve misoprostolü kıyaslayan oldukça çok çalışma vardır. Biz çalışmamıza misoprostolün klinik hekim kullanım farklılıklarından ve gerekli dozaj ayarlamasındaki zorluklardan ötürü dahil etmedik. Bu çalışmalardan birini de Jolivet ve ark. 2023 yılında yayınladılar. Term gebelerde dinoprostone ile oral misoprostolü karşılaştırdılar ve dinoproston grubu için %21,4 ve misoprostol grubundaki hastalar için %15,1 ikinci bir indüksiyon yöntemi gerektiği sonucuna vardılar (123). Bizde çalışmamızda erken term grubu için % 19,2, full term grubu için % 20 , geç term-postterm grubu için % 29,7 ek indüksiyonu yöntemi gerektiği sonucuna vardık .

2019 yılında Levast ve ark. dinoproston vajinal ovül ile serviksin olgunlaşmasını takiben doğuma kadar geçen ortalama süreyi tahmin etmek için matematiksel bir model gerçekleştirdiler. Ve bu çalışmada dinoprostone vajinal ovülün yerleştirilmesinden sonra doğuma kadar geçen ortalama süre 20sa39dk ± 10sa49dk olarak bulmuşlardır (124). Bizim çalışmamızda erken term grubunda medyan değer 10 sa, full term gebelerde medyan değer 9 sa, geç term-postterm gebelerde medyan değer 11sa45dk olarak hesapladık ve bizim çalışmamızdaki tüm gruplarda doğuma kadar geçen ortalama süre bütün gruplarda daha kısadır. Ve bu çalışmada gebelik haftaları arasında doğuma kadar geçen ortalama süre arasında ilişki saptanmamıştır bu bizim çalışmamızla uyumludur . Aynı zamanda bizim çalışmamızda da erken term gebelerde oligohidroamnıos ve PROM (%45.5)(25/55), full term gebelerde olıgohıdroamnıos ve PROM (%54.1)(33/61), geç term-postterm gebelerde ise gün aşımı gebelik (%100)(65/65) en sık doğum indüksiyonu endikasyonları olarak belirlenmiş olup, bu çalışmada doğum indüksiyonu en sık iki endikasyonu postterm gebelik (%24,9) ve PROM (%15) oluşturmaktadır ve bu da bizim çalışmamızla benzerdir .

Yine aynı şekilde 2024 yılında Huang ve ark. 37 hafta ve üzeri dinoprostone ile doğum indüksiyonu yapılan 1562 gebede yaptıkları doğum zamanını öngörülmesini inceleyen retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Ve bu analizde ortalama doğum süresi vajinal insertin yerleştirilmesinden sonra ortalama 740, 50 (12,34 sa) dakika olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda erken term grubunda 600 dk (10 sa), full term gebelerde 540 dk (9 sa), geç term-postterm gebelerde 705 dk (11,75 sa) olarak hesaplanmıştır (1). Geç term-postterm gebelerdeki ortalama doğum süresi bu analizle benzer bulunmuştur. Aynı zamanda bu analizde doğum indüksiyonu endikasyonları olarak PROM (%25.2)(394/1562), gün dolumu gebelik (%15,3)(239/1562) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da erken term gebelerde oligohidroamnıos ve PROM (%45.5)(25/55), full term gebelerde olıgohıdroamnıos ve PROM (%54.1)(33/61), geç term-postterm gebelerde ise gün aşımı gebelik (%100)(65/65) en sık doğum indüksiyonu endikasyonları olarak belirlenmiş olup, bu çalışmayla benzerdir. Bu analizde Dinoprostone vajinal insertin yerleştirilmesinden sonra sezaryen için en önemli endikasyonlar, aktif fazın durması (%23,6), fetal sıkıntı (%23,2) ve başarısız doğum indüksiyonu (%19,6) idi. Bizim çalışmamızda ise erken term gebelerde fetal sıkıntı (%48,3)(14/30), CPD (%31)(9/30), aktif faz arresti(%10,3)(3/30); full term gebelerde fetal sıkıntı(%60)(12/20), CPD (%20)(4/20) ; geç term-postterm gebelerde fetal sıkınıtı (%75)(21/28), CPD (%17,9)(5/28) şeklindedir. Tüm gruplarda en sık iki endikasyon fetal sıkıntı ve CPD olarak izlenmiştir .

Çalışmamızda doğum süreci ve obstetrik bilgilerin (sayısal) gebelik haftasına göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda etkin kontraksiyon oluşma süresi dışında anlamlı bir farklılık bulunamasa da propesin çekilme süresi, etkin kontraksiyonların oluşma süresi, 2. evrenin süresi, aktif eyleme giriş süresi gibi sayısal veriler sunması açısından çalışmamızın literatüre önemli bir katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Etkin kontraksiyonlar erken term grubunda propessin uygulanmasından sonra ortalama 4 sa 54 dk , full term grubunda 4 sa 4 dk, geç term-postterm grubunda 5 sa 26 dk sonra oluşmaktadır. Propess ortalama olarak erken term grubunda 8 sa 26 dk, full term grubunda 7 sa 55 dk, geç term-postterm grubunda 8 sa 45 dk sonra çekilmektedir. Aktif eyleme erken term grubu ortalama 11 sa 1 dk dk, full term grubu 11 sa , geç term-postterm grubu 9 sa 48 dk sonra girmiştir.

2.evre ise erken term grubunda ortalama 12.5 dk, full term grubunda 10 dk, geç term-postterm grubunda 10 dakika sürmüştür. Ve çalışmamızda doğuma kadar geçen medyan süre erken term gebelerde 10 sa, full term gebelerde 9 sa, geç term-postterm gebelerde ise 11sa45dk olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda aktif eyleme giriş süresi ile doğuma kadar geçen süreyi kısalttığı gözlemlenmiştir. Bu bilgi daha fazla hasta ile yapılan daha fazla çalışma ile desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır.

Literatürde dinoprostone ile ilgili misoporostol, mekanik yöntemler, sympitan gibi diğer indüksiyonu yöntemi ile karşılaştırılması, doğum indüksiyonu sebeplerine göre karşılaştırılması , bekleme yöntemi ile karşılaştırılması gibi oldukça çok çalışma vardır. Ancak gebelik haftasına göre dinoprostone etkilerini ve sonuçlarını kıyaslayan çalışma yoktur ve bu bizim çalışmamızın literatüre olan katkısını ve önemini göstermektedir.

Ancak, bizim çalışmamız hem yüksek hem de düşük riskli gebelerin izlem altında olduğu bir sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmiştir. Hastanemizin, bölgedeki riskli gebeliklerin sevk edildiği bir merkez olmasından dolayı, hastaların eşlik eden hastalıklarının sonuçlar üzerinde etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kliniğimizde, doğumhanede doğum sürecini izleyen ve müdahale şekline karar veren ekiplerin farklı ekoller takip etmesi ve klinik ekiplerin sezaryen endikasyonlarındaki uygulama farklılıkları çalışmamızın eksik ve yanlılık sebebini oluşturduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Obstetride doğum indüksiyonu yöntemlerinin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, maternal ve fetal morbiditede belirgin bir azalma görülmüş ve tedavi gereksinimleri ile yöntemlerin yeniden değerlendirilmesi zorunlu hale gelmiştir.

2- Servikal olgunluğun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem Bishop skorlamasıdır. Servikal olgunlaşma ihtiyacını belirleme genel olarak Bishop skoru <6 olduğunda kontraksiyonları uyarmak için, Bishop skoru düşük kabul edilmektedir.

3- İntravajinal PGE2 içeren dinoprostone vajinal ovül, özellikle Bishop skoru düşük olan tüm miad gebelerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için sürekli artan ve yaygın bir farmakolojik alan olarak tercih edilmektedir.

4- Üç gebe grubunda da doğum şekli, propesin çekilme sebepleri, ek indüksiyon ihtiyacı, doğum süreci ve obstetrik sonuçlar, sezaryen endikasyonları arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir.

5- Erken term gebeliklerde servikal olgunlaşmaya cevaptaki gecikmenin beklenen bir sonuç olduğu göz önünde bulundurularak dinoprostone vajinal ovül, miad gebeliklerin her haftasında güvenle kullanılabilir.

6- Vajinal dinoprostonenin uygulama kolaylığı ve hastanın yatağa bağımlılığını azaltacak olması güvenli ve etkili bir doğum indüksiyon yöntemi olarak kullanılabilirliğini arttırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Huang, F., Chen, H., Wu, X., Li, J., Guo, J., Zhang, X., & Qiao, Y. (2024). A model to predict delivery time following induction of labor at term with a dinoprostone vaginal insert: a retrospective study. *Irish journal of medical science*, *193*(3), 1343–1350. https://doi.org/10.1007/s11845-023-03568-3

2. Jin, Ping & Yin, Bao-Min. (2023). The Efficacy and Safety of Dinoprostone Vaginal Insert for Labor Induction Following Optimization of Standard Operating Procedure: A Retrospective Study in China. Journal of Clinical and Nursing Research. 7. 110-119. 10.26689/jcnr.v7i4.5053.

3.Singh, Chandan Dr1; Tangri, Manoj K. Col2; Maiti, G. D. Surg Cmde (Retd)3; Priya, N. Mohana Wg Cdr2,; Lele, Prasad R. Brig3; Jose, Tony Brig4; Sharma, Prashant Lt Col2. Clinical Outcome of Dinoprostone Vaginal Pessary and Dinoprostone Intracervical Gel on Induction of Labor: An Observational Study. Journal of Marine Medical Society ():, April 03, 2023. | DOI: 10.4103/jmms.jmms_160_22

4.Yang MT, Yu MH, Yeh CC, Tseng WC. Labor pain-induced chordae tendineae rupture. Taiwan J Obstet Gynecol 2020;59:342e3.

5.Tseng, J. Y., Lin, I. C., Chang, W. H., Yeh, C. C., Horng, H. C., & Wang, P. H. (2020). Using dinoprostone vaginal insert for induction of labor: A single institute experience. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, *59*(5), 723–727. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.017

6. Lee HH, Huang BS, Cheng M, Yeh CC, Lin IC, Horng HC, et al. Intracervical Foley catheter plus intravaginal misoprostol vs intravaginal misoprostol alone for cer- vical ripening: a meta-analysis. Int J Environ Res Publ Health 2020;17:1825.

7. Oglak SC, Bademkıran MH, Obut M. Predictor variables in the success of slow- release dinoprostone used for cervical ripening in intrauterine growth restriction pregnancies. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;49:101739.

8. López Bernal, A., Rivera, J., Europe-Finner, G. N., Phaneuf, S., & Asbóth, G. (1995). Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence?. *Advances in experimental medicine and biology*, *395*, 435–451.

9. Garrioch D. B. (1978). The effect of indomethacin on spontaneous activity in the isolated human myometrium and on the response to oxytocin and prostaglandin. *British journal of obstetrics and gynaecology*, *85*(1), 47–52. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1978.tb15825.x

10. Casey, M. L., & MacDonald, P. C. (1997). The endocrinology of human parturition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *828*, 273–284. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48548.x

11. Shynlova, O., Nadeem, L., Zhang, J., Dunk, C., & Lye, S. (2020). Myometrial activation: Novel concepts underlying labor. *Placenta*, *92*, 28–36. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.005

12. Vink, J., & Myers, K. (2018). Cervical alterations in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *52*, 88–102. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.007

13. Pérez, G. J., Toro, L., Erulkar, S. D., & Stefani, E. (1993). Characterization of large-conductance, calcium-activated potassium channels from human myometrium. *American journal of obstetrics and gynecology*, *168*(2), 652–660. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90513-i

14. Wakle-Prabagaran, M., Lorca, R. A., Ma, X., Stamnes, S. J., Amazu, C., Hsiao, J. J., Karch, C. M., Hyrc, K. L., Wright, M. E., & England, S. K. (2016). BKCa channel regulates calcium oscillations induced by alpha-2-macroglobulin in human myometrial smooth muscle cells. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, *113*(16), E2335–E2344. https://doi.org/10.1073/pnas.1516863113

15. Ingles, J., Simpson, A., Kyathanahalli, C., Anamthathmakula, P., Hassan, S., Jeyasuria, P., & Condon, J. C. (2018). Preconditioning the uterine unfolded protein response maintains non-apoptotic Caspase 3-dependent quiescence during pregnancy. *Cell death & disease*, *9*(10), 933. https://doi.org/10.1038/s41419-018-1000-4

16. Kyathanahalli, C., Organ, K., Moreci, R. S., Anamthathmakula, P., Hassan, S. S., Caritis, S. N., Jeyasuria, P., & Condon, J. C. (2015). Uterine endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response regulation of gestational length is caspase-3 and -7-dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(45), 14090–14095. https://doi.org/10.1073/pnas.1518309112

17. Anamthathmakula, P., Kyathanahalli, C., Ingles, J., Hassan, S. S., Condon, J. C., & Jeyasuria, P. (2019). Estrogen receptor alpha isoform ERdelta7 in myometrium modulates uterine quiescence during pregnancy. *EBioMedicine*, *39*, 520–530. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.038

18. Mendelson CR, Gao L, Montalbano AP. Multifactorial Regulation of Myometrial Contractility During Pregnancy and Parturition. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Oct 25;10:714. doi: 10.3389/fendo.2019.00714. PMID: 31708868; PMCID: PMC6823183.

19. Peavey, M. C., Wu, S. P., Li, R., Liu, J., Emery, O. M., Wang, T., Zhou, L., Wetendorf, M., Yallampalli, C., Gibbons, W. E., Lydon, J. P., & DeMayo, F. J. (2021). Progesterone receptor isoform B regulates the *Oxtr-Plcl2-Trpc3* pathway to suppress uterine contractility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(11), e2011643118. https://doi.org/10.1073/pnas.2011643118

20. Price, S. A., Pochun, I., Phaneuf, S., & López Bernal, A. (2000). Adenylyl cyclase isoforms in pregnant and non-pregnant human myometrium. *The Journal of endocrinology*, *164*(1), 21–30. https://doi.org/10.1677/joe.0.1640021

21. Sanborn, B. M., Yue, C., Wang, W., & Dodge, K. L. (1998). G protein signalling pathways in myometrium: affecting the balance between contraction and relaxation. *Reviews of reproduction*, *3*(3), 196–205. https://doi.org/10.1530/ror.0.0030196

22. Ambrus, G., & Rao, C. V. (1994). Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology*, *135*(6), 2772–2779. https://doi.org/10.1210/endo.135.6.7988470

23. Eta, E., Ambrus, G., & Rao, C. V. (1994). Direct regulation of human myometrial contractions by human chorionic gonadotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *79*(6), 1582–1586. https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989459

24. Astle, S., Thornton, S., & Slater, D. M. (2005). Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy. *Molecular human reproduction*, *11*(4), 279–287. https://doi.org/10.1093/molehr/gah158

25. Leonhardt, A., Glaser, A., Wegmann, M., Hackenberg, R., & Nüsing, R. M. (2003). Expression of prostanoid receptors in human lower segment pregnant myometrium. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, *69*(5), 307–313. https://doi.org/10.1016/s0952-3278(03)00113-3

26. Kandola, M. K., Sykes, L., Lee, Y. S., Johnson, M. R., Hanyaloglu, A. C., & Bennett, P. R. (2014). EP2 receptor activates dual G protein signaling pathways that mediate contrasting

proinflammatory and relaxatory responses in term pregnant human myometrium. *Endocrinology*, *155*(2), 605–617. https://doi.org/10.1210/en.2013-1761

27.Norwitz, E. R., Bonney, E. A., Snegovskikh, V. V., Williams, M. A., Phillippe, M., Park, J. S., & Abrahams, V. M. (2015). Molecular Regulation of Parturition: The Role of the Decidual Clock. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *5*(11), a023143. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023143

28. Ander, S. E., Diamond, M. S., & Coyne, C. B. (2019). Immune responses at the maternal-fetal interface. *Science immunology*, *4*(31), eaat6114. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat6114

29. Solano M. E. (2019). Decidual immune cells: Guardians of human pregnancies. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *60*, 3–16. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.05.009

30. van der Zwan, A., van Unen, V., Beyrend, G., Laban, S., van der Keur, C., Kapsenberg, H. J. M., Höllt, T., Chuva de Sousa Lopes, S. M., van der Hoorn, M. P., Koning, F., Claas, F. H. J., Eikmans, M., & Heidt, S. (2020). Visualizing Dynamic Changes at the Maternal-Fetal Interface Throughout Human Pregnancy by Mass Cytometry. *Frontiers in immunology*, *11*, 571300. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571300

31. Myers, K. M., Feltovich, H., Mazza, E., Vink, J., Bajka, M., Wapner, R. J., Hall, T. J., & House, M. (2015). The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of biomechanics*, *48*(9), 1511–1523. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.065

32. Nallasamy, S., & Mahendroo, M. (2017). Distinct Roles of Cervical Epithelia and Stroma in Pregnancy and Parturition. *Seminars in reproductive medicine*, *35*(2), 190–200. https://doi.org/10.1055/s-0037-1599091

33. Vink, J., & Myers, K. (2018). Cervical alterations in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *52*, 88–102. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.007

34. Zhang, Y., Akins, M. L., Murari, K., Xi, J., Li, M. J., Luby-Phelps, K., Mahendroo, M., & Li, X. (2012). A compact fiber-optic SHG scanning endomicroscope and its application to visualize cervical remodeling during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(32), 12878–12883. https://doi.org/10.1073/pnas.1121495109

35. Akins, M. L., Luby-Phelps, K., Bank, R. A., & Mahendroo, M. (2011). Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biology of reproduction*, *84*(5), 1053–1062. https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.089599

36. Yoshida, K., Jiang, H., Kim, M., Vink, J., Cremers, S., Paik, D., Wapner, R., Mahendroo, M., & Myers, K. (2014). Quantitative evaluation of collagen crosslinks and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy. *PloS one*, *9*(11), e112391. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112391

37. Hari Kishore A, Li XH, Word RA. Hypoxia and PGE(2) regulate MiTF-CX during cervical ripening. Mol Endocrinol. 2012 Dec;26(12):2031-45. doi: 10.1210/me.2012-1100. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23144021; PMCID: PMC3517718.

38. Chen, C. C., Montalbano, A. P., Hussain, I., Lee, W. R., & Mendelson, C. R. (2017). The transcriptional repressor GATAD2B mediates progesterone receptor suppression of myometrial contractile gene expression. *The Journal of biological chemistry*, *292*(30), 12560–12576. https://doi.org/10.1074/jbc.M117.791350

39. Condon, J. C., Jeyasuria, P., Faust, J. M., Wilson, J. W., & Mendelson, C. R. (2003). A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize

progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(16), 9518–9523. https://doi.org/10.1073/pnas.1633616100

40. Mahendroo, M. S., Porter, A., Russell, D. W., & Word, R. A. (1999). The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *13*(6), 981–992. https://doi.org/10.1210/mend.13.6.0307

41. Mesiano, S., Chan, E. C., Fitter, J. T., Kwek, K., Yeo, G., & Smith, R. (2002). Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(6), 2924–2930. https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8609

42. Nadeem, L., Shynlova, O., Matysiak-Zablocki, E., Mesiano, S., Dong, X., & Lye, S. (2016). Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nature communications*, *7*, 11565. https://doi.org/10.1038/ncomms11565

43. Peavey, M. C., Wu, S. P., Li, R., Liu, J., Emery, O. M., Wang, T., Zhou, L., Wetendorf, M., Yallampalli, C., Gibbons, W. E., Lydon, J. P., & DeMayo, F. J. (2021). Progesterone receptor isoform B regulates the *Oxtr-Plcl2-Trpc3* pathway to suppress uterine contractility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(11), e2011643118. https://doi.org/10.1073/pnas.2011643118

44. Renthal, N. E., Chen, C. C., Williams, K. C., Gerard, R. D., Prange-Kiel, J., & Mendelson, C. R. (2010). miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(48), 20828–20833. https://doi.org/10.1073/pnas.1008301107

45. Renthal, N. E., Williams, K. C., Montalbano, A. P., Chen, C. C., Gao, L., & Mendelson, C. R. (2015). Molecular Regulation of Parturition: A Myometrial Perspective. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *5*(11), a023069. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023069

46. Wathes, D. C., Borwick, S. C., Timmons, P. M., Leung, S. T., & Thornton, S. (1999). Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. *The Journal of endocrinology*, *161*(1), 143–151. https://doi.org/10.1677/joe.0.1610143

47. Peavey, M. C., Wu, S. P., Li, R., Liu, J., Emery, O. M., Wang, T., Zhou, L., Wetendorf, M., Yallampalli, C., Gibbons, W. E., Lydon, J. P., & DeMayo, F. J. (2021). Progesterone receptor isoform B regulates the *Oxtr-Plcl2-Trpc3* pathway to suppress uterine contractility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(11), e2011643118. https://doi.org/10.1073/pnas.2011643118

48. Bogacki, M., Silvia, W. J., Rekawiecki, R., & Kotwica, J. (2002). Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F(2alpha) from bovine endometrial tissue. *Biology of reproduction*, *67*(1), 184–188. https://doi.org/10.1095/biolreprod67.1.184

49. Akgul, Y., Holt, R., Mummert, M., Word, A., & Mahendroo, M. (2012). Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth. *Endocrinology*, *153*(7), 3493–3503. https://doi.org/10.1210/en.2011-1950

50. Straach, K. J., Shelton, J. M., Richardson, J. A., Hascall, V. C., & Mahendroo, M. S. (2005). Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology*, *15*(1), 55–65. https://doi.org/10.1093/glycob/cwh137

51. Bollapragada, S., Youssef, R., Jordan, F., Greer, I., Norman, J., & Nelson, S. (2009). Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*, *200*(1), . https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.032

52. Hassan, S. S., Romero, R., Haddad, R., Hendler, I., Khalek, N., Tromp, G., Diamond, M. P., Sorokin, Y., & Malone, J., Jr (2006). The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *American journal of obstetrics and gynecology*, *195*(3), 778–786. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.021

53. Hassan SS, Romero R, farca AL, et al: Te transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: identifcation of novel molecular functions involved in this process. J Matern Fetal Neonatal Med 33(12):1183, 2009

54. Mahendroo M. (2012). Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction (Cambridge, England)*, *143*(4), 429–438. https://doi.org/10.1530/REP-11-0466

55. Friedman EA: Labor: Clinical Evaluation and Management, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978 , http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.008

56. Carlson, N., Ellis, J., Page, K., Dunn Amore, A., & Phillippi, J. (2021). Review of Evidence-Based Methods for Successful Labor Induction. *Journal of midwifery & women's health*, *66*(4), 459–469. https://doi.org/10.1111/jmwh.13238

57. Gill P, Lende MN, Van Hook JW. Induction of Labor. [Updated 2023 Feb 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459264/

58. Sanchez-Ramos, L., Levine, L. D., Sciscione, A. C., Mozurkewich, E. L., Ramsey, P. S., Adair, C. D., Kaunitz, A. M., & McKinney, J. A. (2024). Methods for the induction of labor: efficacy and safety. *American journal of obstetrics and gynecology*, *230*(3S), S669–S695. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.009

59. Penfield, C. A., & Wing, D. A. (2017). Labor Induction Techniques: Which Is the Best?. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, *44*(4), 567–582. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.08.011

60. Teixeira, C., Lunet, N., Rodrigues, T., & Barros, H. (2012). The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, *286*(3), 739–753. https://doi.org/10.1007/s00404-012-2341-3

61. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. (2009). *Obstetrics and gynecology*, *114*(2 Pt 1), 386–397. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5

62. Wheeler, V., Hoffman, A., & Bybel, M. (2022). Cervical Ripening and Induction of Labor. *American family physician*, *105*(2), 177–186.

63. Baños, N., Migliorelli, F., Posadas, E., Ferreri, J., & Palacio, M. (2015). Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. *Fetal diagnosis and therapy*, *38*(3), 161–169. https://doi.org/10.1159/000433429

64. Fox KA, Ramirez MM, RaminSM (2016) Induction and augmentation of labor. In: Macones GE (ed). Management of Labor and Delivery, 2nd Ed. London, John Wiley&Sons, pp. 62-85.

65. Carson, D. S., Guastella, A. J., Taylor, E. R., & McGregor, I. S. (2013). A brief history of oxytocin and its role in modulating psychostimulant effects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *27*(3), 231–247. https://doi.org/10.1177/0269881112473788

66. Arrowsmith, S., & Wray, S. (2014). Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the zyometrium. *Journal of neuroendocrinology*, *26*(6), 356–369. https://doi.org/10.1111/jne.12154

67. Page, K., McCool, W. F., & Guidera, M. (2017). Examination of the Pharmacology of Oxytocin and Clinical Guidelines for Use in Labor. *Journal of midwifery & women's health*, *62*(4), 425–433. https://doi.org/10.1111/jmwh.12610

68. Alfirevic, Z., Kelly, A. J., & Dowswell, T. (2009). Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2009*(4), CD003246. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003246.pub2.

69. ACOG Committee Opinion No. 766: Approaches to Limit Intervention During Labor and Birth. (2019). *Obstetrics and gynecology*, *133*(2), e164–e173. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003074

70. Pitocin [Internet] USA: Food and Drug Administration; 2021. Available at: https://www. accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/ 2014/018261s031lbl.pdf. Accessed December 12, 2022

71. Hayes, E. J., & Weinstein, L. (2008). Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *American journal of obstetrics and gynecology*, *198*(6), 622.e1–622.e6227. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.01.039

72. Clark, S. L., Simpson, K. R., Knox, G. E., & Garite, T. J. (2009). Oxytocin: new perspectives on an old drug. *American journal of obstetrics and gynecology*, *200*(1), 35.e1–35.e356. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.010

73. ACOG Practice Bulletin No. 205: Vaginal Birth After Cesarean Delivery. (2019). *Obstetrics and gynecology*, *133*(2), e110–e127. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003078

74. Mozurkewich, E. L., Chilimigras, J. L., Berman, D. R., Perni, U. C., Romero, V. C., King, V. J., & Keeton, K. L. (2011). Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, *11*, 84. https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-84

75. Margulies, M., Campos Pérez, G., & Voto, L. S. (1992). Misoprostol to induce labour. *Lancet (London, England)*, *339*(8784), 64. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90194-8

76. Krugh M, Patel P, Maani CV. Misoprostol. [Updated 2024 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/

77. Wing, D. A., Jones, M. M., Rahall, A., Goodwin, T. M., & Paul, R. H. (1995). A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *American journal of obstetrics and gynecology*, *172*(6), 1804–1810. https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)91415-3

78. Wing, D. A., & Paul, R. H. (1998). Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*, *179*(1), 94–99. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70256-x

79. Tang, J., Kapp, N., Dragoman, M., & de Souza, J. P. (2013). WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *121*(2), 186–189. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.12.009

80. Alfirevic, Z., Keeney, E., Dowswell, T., Welton, N. J., Medley, N., Dias, S., Jones, L. V., & Caldwell, D. M. (2016). Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *123*(9), 1462–1470. https://doi.org/10.1111/1471-0528.13981

81. Alfirevic, Z., Keeney, E., Dowswell, T., Welton, N. J., Dias, S., Jones, L. V., Navaratnam, K., & Caldwell, D. M. (2015). Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *350*, h217. https://doi.org/10.1136/bmj.h217

82. Embrey, M. P., Hillier, K., & Calder, A. A. (1973). Letter: Early abortion induced with prostaglandin F2a and a prostaglandin analogue I.C.I. 74,205. *Lancet (London, England)*, *2*(7837), 1100. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)92723-2

83. Methods for the induction of labour: Inducing labour: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov. (NICE Guideline, No. 207.)Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599796/

84. Smith, C. V., Miller, A., & Livezey, G. T. (1996). Double-blind comparison of 2.5 and 5.0 mg of prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening. *The Journal of reproductive medicine*, *41*(10), 745–748.

85. Li, W. J., Lu, J. W., Zhang, C. Y., Wang, W. S., Ying, H., Myatt, L., & Sun, K. (2021). PGE2 vs PGF2α in human parturition. *Placenta*, *104*, 208–219. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.12.012

86. Hwa J, & Sessa W.C., & Martin K (2021). The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, & related compounds. Katzung B.G., & Vanderah T.W.(Eds.), *Basic & Clinical Pharmacology, 15e*. McGraw
Hill. https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2988&sectionid=250596946

87. Xi M, Gerriets V. Prostaglandin E2 (Dinoprostone) [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545279/

88. Smith J. A. (2013). Balloon dilators for labor induction: a historical review. *Journal of medical ethics and history of medicine*, *6*, 10.

89. Wells, E. C., & Hulka, J. F. (1989). Cervical dilation: a comparison of Lamicel and Dilapan. *American journal of obstetrics and gynecology*, *161*(5), 1124–1126. https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90647-9

90. Baacke K, Ferguson R, Edwards R. Is inflammation involved in cervical ripening with a Foley catheter? Am J Obstet Gynecol 2006;195: S102. DOI:10.1016/j.ajog.2006.10.338

91. Schoen, C. N., Saccone, G., Backley, S., Sandberg, E. M., Gu, N., Delaney, S., & Berghella, V. (2018). Increased single-balloon Foley catheter volume for induction of labor and time to delivery: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *97*(9), 1051–1060. https://doi.org/10.1111/aogs.13353

92. Saad, A. F., Villarreal, J., Eid, J., Spencer, N., Ellis, V., Hankins, G. D., & Saade, G. R. (2019). A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial). *American journal of obstetrics and gynecology*, *220*(3), 275.e1–275.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.008

93. Fox, N. S., Saltzman, D. H., Roman, A. S., Klauser, C. K., Moshier, E., & Rebarber, A. (2011). Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG : an*

international journal of obstetrics and gynaecology, *118*(6), 647–654. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02905.x

94. Jozwiak, M., Oude Rengerink, K., Benthem, M., van Beek, E., Dijksterhuis, M. G., de Graaf, I. M., van Huizen, M. E., Oudijk, M. A., Papatsonis, D. N., Perquin, D. A., Porath, M., van der Post, J. A., Rijnders, R. J., Scheepers, H. C., Spaanderman, M. E., van Pampus, M. G., de Leeuw, J. W., Mol, B. W., Bloemenkamp, K. W., & PROBAAT Study Group (2011). Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *378*(9809), 2095–2103. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61484-0

95. Munro KJM, Johnstone RW, Phillips MH. Historical review of British obstetrics and gynaecology 1800-1950. London, United Kingdom: E. & S. Livingstone; 1954.

96. Mitchell, M. D., Flint, A. P., Bibby, J., Brunt, J., Arnold, J. M., Anderson, A. B., & Turnbull, A. C. (1977). Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. *British medical journal*, *2*(6096), 1183–1185. https://doi.org/10.1136/bmj.2.6096.1183

97. McColgin, S. W., Bennett, W. A., Roach, H., Cowan, B. D., Martin, J. N., Jr, & Morrison, J. C. (1993). Parturitional factors associated with membrane stripping. *American journal of obstetrics and gynecology*, *169*(1), 71–77. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90134-5

98. Mozurkewich, E. L., Chilimigras, J. L., Berman, D. R., Perni, U. C., Romero, V. C., King, V. J., & Keeton, K. L. (2011). Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, *11*, 84. https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-84

99. Finucane, E. M., Murphy, D. J., Biesty, L. M., Gyte, G. M., Cotter, A. M., Ryan, E. M., Boulvain, M., & Devane, D. (2020). Membrane sweeping for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2*(2), CD000451. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000451.pub3

100. Yildirim, G., Güngördük, K., Karadağ, O. I., Aslan, H., Turhan, E., & Ceylan, Y. (2010). Membrane sweeping to induce labor in low-risk patients at term pregnancy: a randomised controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *23*(7), 681–687. https://doi.org/10.3109/14767050903387078

101. Vazani, Y., Feyzabadi, Z., Ghorbani, F., & Daneshfard, B. (2021). Early description of amniotomy in medieval Persia. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, *47*(3), 1064–1067. https://doi.org/10.1111/jog.14638

102. Chard, T., & Gibbens, G. L. (1983). Spurt release of oxytocin during surgical induction of labor in women. *American journal of obstetrics and gynecology*, *147*(6), 678–680. https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90450-7

103. Sellers, S. M., Mitchell, M. D., Anderson, A. B., & Turnbull, A. C. (1984). The influence of spontaneous and induced labour on the rise in prostaglandins at amniotomy. *British journal of obstetrics and gynaecology*, *91*(9), 849–852. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb03695.x

104. Muhlstein, C., Moukengue, L., & Lutringer, G. (1986). Le travail induit: historique [Induced labor: historical view]. *Revue francaise de gynecologie et d'obstetrique*, *81*(10), 507–508.

105. Singh, N., Tripathi, R., Mala, Y. M., & Yedla, N. (2014). Breast stimulation in low-risk primigravidas at term: does it aid in spontaneous onset of labour and vaginal delivery? A pilot study. *BioMed research international*, *2014*, 695037. https://doi.org/10.1155/2014/695037

106. NABORS G. C. (1958). Castor oil as an adjunct to induction of labor: critical reevaluation. *American journal of obstetrics and gynecology*, *75*(1), 36–38. https://doi.org/10.1016/0002-9378(58)90547-7

107. Kelly, A. J., Kavanagh, J., & Thomas, J. (2013). Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2013*(7), CD003099. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003099.pub2

108. Moradi, M., Niazi, A., Mazloumi, E., & Lopez, V. (2022). Effect of Castor Oil on Cervical Ripening and Labor Induction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pharmacopuncture*, *25*(2), 71–78. https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.2.71

109. Tsuei, J. J., Lai, Y., & Sharma, S. D. (1977). The influence of acupuncture stimulation during pregnancy: the induction and inhibition of labor. *Obstetrics and gynecology*, *50*(4) .

110. Dunn, P. A., Rogers, D., & Halford, K. (1989). Transcutaneous electrical nerve stimulation at acupuncture points in the induction of uterine contractions. *Obstetrics and gynecology*, *73*(2), 286–290.

111. Yip, S. K., Pang, J. C., & Sung, M. L. (1976). Induction of labor by acupuncture electro-stimulation. *The American journal of Chinese medicine*, *4*(3), 257–265. https://doi.org/10.1142/s0192415x76000354

112. Smith, C. A., Armour, M., & Dahlen, H. G. (2017). Acupuncture or acupressure for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), CD002962. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002962.pub4

113. Kelly, A. J., Kavanagh, J., & Thomas, J. (2001). Relaxin for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2001*(2), CD003103. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003103

114. de Pace, V., Chiossi, G., & Facchinetti, F. (2007). Clinical use of nitric oxide donors and L-arginine in obstetrics. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *20*(8), 569–579. https://doi.org/10.1080/14767050701419458

115. Ghosh, A., Lattey, K. R., & Kelly, A. J. (2016). Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *12*(12), CD006901. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006901.pub3

116. Levine, L. D., Downes, K. L., Elovitz, M. A., Parry, S., Sammel, M. D., & Srinivas, S. K. (2016). Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*, *128*(6), 1357–1364. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001778

117. de Vaan, M. D., Ten Eikelder, M. L., Jozwiak, M., Palmer, K. R., Davies-Tuck, M., Bloemenkamp, K. W., Mol, B. W. J., & Boulvain, M. (2019). Mechanical methods for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), CD001233. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001233.pub3

118. Induction and Augmentation of Labor . Williams Obstetrics, 26e.

119. Einerson, B. D., & Grobman, W. A. (2020). Elective induction of labor: friend or foe?. *Seminars in perinatology*, *44*(2), 151214. https://doi.org/10.1016/j.semperi.2019.151214

120. Levine, L. D., Valencia, C. M., & Tolosa, J. E. (2020). Induction of labor in continuing pregnancies. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *67*, 90–99. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.04.004

121. López Jiménez, N., García Sánchez, F., Pailos, R. H., Rodrigo Álvaro, V., Pascual Pedreño, A., Moreno Cid, M., Hernández Martínez, A., & Molina Alarcón, M. (2023). Prediction of an effective cervical ripenning in the induction of labour using vaginal dinoprostone. *Scientific reports*, *13*(1), 6855. https://doi.org/10.1038/s41598-023-33974-7

122. Jolivet, S., Delavallade, M., Giraud, A., Chauleur, C., & Raia-Barjat, T. (2023). Mode of delivery after labor induction with vaginal dinoprostone versus oral misoprostol for women with unfavorable cervix at term. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *285*, 7–11. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.03.046

123. Levast, F., Legendre, G., Hachem, H. E., Saulnier, P., Descamps, P., Gillard, P., & Bouet, P. E. (2019). A mathematical model to predict mean time to delivery following cervical ripening with dinoprostone vaginal insert. *Scientific reports*, *9*(1), 9910. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46101-2

124. Kansu-Celik, H., Gun-Eryılmaz, O., Dogan, N. U., Haktankaçmaz, S., Cinar, M., Yilmaz, S. S., & Gülerman, C. (2017). Prostaglandin E2 induction of labor and cervical ripening for term isolated oligohydramnios in pregnant women with Bishop score ≤ 5. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, *80*(3), 169–172. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.004