



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Uzman Görüş Derleme

DOĞUM İNDÜKSİYONU ve DOĞUM EYLEMİNE YARDIM

Dr Görkem Arıca, Dr Tuncay Nas, Dr Cenk Sayın, Dr Rıza Madazlı

Düzenleme Tarihi: 3 Haziran 2024

Tanımlar

Doğum indüksiyonu (başlatılması), vajinal doğumu gerçekleştirmek amacıyla spontan doğum eylemi başlamadan önce dışardan verilen ajanlar ile serviksin olgunlaştırılması ve uterus kontraksiyonlarının uyarılması ile doğum eyleminin başlatılmasıdır.¹ Doğum indüksiyonunun amacı, anne ve fetus açısından doğumun gerçekleşmesinin daha olumlu olduğu düşünülen durumlarda doğum eyleminin başlatılmasıdır.² Doğum indüksiyonu, dünyada doğumların yaklaşık % 10'unda uygulanan yaygın bir doğum müdahalesidir.³ Gelişmiş ülkelerde bu oran %20'lere ulaşmaktadır, az gelişmiş ülkelerde ise % 1.4-6.8 aralığındadır.^{4,5,6}

Augmentasyon ise Latince “augere- artırma, fazlalaştırma, hızlandırma” kelimesinden üretilmiştir ve doğum eyleminde olan bir gebede uterus kontraksiyonlarının sıklığı, süresi ve etkinliğinin artırılması anlamına gelmektedir.⁷ Augmentasyon sıklıkla ülkemizde doğum eylemi sırasında “kür takılması” olarak adlandırılmaktadır ve “eyleme yardım” olarak da çevrilebilir. Augmentasyonun amacı, doğum eylemi süresinin uzamasına bağlı olarak gelişebilecek maternal ve fetal olumsuzlukları önlemektir.⁷ “Doğum eylemindeki bir gebenin üzerinden iki kere güneş doğmamalıdır” deyişi çok eski ve yaygın olarak kabul gören bir deyiştir. Doğum eyleminin aktif yönetimi kapsamında uygulanan eyleme yardım, doğum eylemi esnasında %50-70'lere varan oranlarda uygulanmaktadır.⁷ Ancak unutulmamalıdır ki, gerek doğum indüksiyonu gerekse de doğum eylemine yardım riskler içeren uygulamalardır ve endikasyonu olan olgularda belirli prensipler altında yapılmalıdır.

Serviksin olgunlaştırılması, serviksin doğuma hazır hale getirilmesine denir. Vajinal doğumun gerçekleşebilmesi için önkoşul serviksin doğuma hazır hale gelmesidir. Dolayısıyla doğum indüksiyonunun başarılı olabilmesi için de serviksin doğuma hazır hale getirilmesi, bir başka deyişle olgunlaştırılması gerekir. Serviks olgunlaşmadan uygulanacak oksitosin infüzyonlarının başarı şansı düşüktür ve sezaryen oranlarında da artışa neden olur.¹ Gebe olmayan kadınlarda serviks sert, 4-4.5 cm uzunluğunda, kapalı ve arkaya doğru dönüktür. Serviksin yumuşaması, kısalması, silinmesi ve açılarak doğuma hazır hale gelmesi olgunlaşması anlamına gelir.⁸ Serviks dokusu, proteoglikanlar (servikse güç verir), glikoaminoglikanlar (yumuşamasına yardımcı olur), ve matriks proteinlerinden oluşur.⁹ Serviksin fibröz yapısı, kollajen (çoğunlukla Tip 1 ve Tip 3), elastin ve retikülinden, hücresel komponentleri ise fibroblast ve mast hücrelerinden meydana gelir.⁹ Servikte az sayıda düz kas hücresi vardır. Servikal olgunlaşma sürecinde damarlanma artar, inflamasyon oluşur, sitokin ve prostaglandinlerde artış olur, metalloproteaz enzimi açığa çıkarak kollejen lifleri arasındaki bağları yıkar.⁹ Proteoglikanlar azalır, glikoaminoglikanlar artar ve kollajen lifleri arasındaki bağlar koparak servikte yapısal değişiklikler oluşur.⁹

Doğum İndüksiyon ve Augmentasyonu Endikasyonları

Doğum indüksiyonu pek çok neden ile yapılmaktadır, ancak bunların çok azında kesin, mutlak bir endikasyon vardır. Doğum indüksiyonu endikasyonlarının başlıcaları;

Gün Aşımı; Son adet tarihine göre 42 hafta (294 gün) üzerindeki gebelikler gün aşımı (postdate) olarak kabul edilmektedir ve gün aşımı olan gebeliklerde perinatal mortalite ve morbidite yüksektir.⁶ Çalışmalar en düşük oranlardaki perinatal mortalitenin 39 gebelik haftası dolayında olduğunu ve ilerleyen gebelik haftalarıyla birlikte perinatal mortalite ve morbiditenin arttığını göstermektedir.^{10,11} Middleton ve ark'ı 34 kontrollü randomize çalışmayı (21 000 gebelik ve çoğunluğu >41 hafta) dahil ettikleri Cochrane derlemelerinde, doğum indüksiyonunun bekleme yöntemine göre perinatal mortaliteyi (RR 0.31, 95% CI 0.15-0.64) anlamlı olarak azalttığını belirlediler.¹² İndüksiyonun sezaryen, neonatal yoğun bakıma yatış, mekonyum aspirasyonu ve makrozomi oranlarını sırasıyla %10, %12, %25 ve %28 oranlarında azalttığı saptandı.¹² İndüksiyon uygulanacak gebelik haftası açısından, 41 ve 42 gebelik haftalarını kıyaslayan meta-analizde, >41 gebelik haftasındaki indüksiyonun, >42 gebelik haftasındaki indüksiyona kıyasla perinatal mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı bildirildi (RR 0.43, 95% CI 0.21-0.91).¹³ Pek çok kılavuz 41⁺⁰ veya 42⁺⁰ gebelik haftalarındaki geç term gebeliklerinde doğum indüksiyonunu önermektedir.^{14,15,16,17}

Preeklampsi, Hipertansiyon; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gestasyonel hipertansiyon ve ağır komplikasyonlar içermeyen preeklampsi olgularında 37⁺⁰ gebelik haftasında doğum indüksiyonunu önermektedir.¹⁸ Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularında maternal endikasyon ile gebelik haftasından bağımsız olarak doğum önerilmektedir.¹⁹ Kronik hipertansiyonu olan gebeliklerde ise 38-39 gebelik haftalarında indüksiyonun yararlı olacağı düşünülmektedir.¹⁹

Diyabet; Diyet ile regüle gestasyonel diyabet olan gebeliklerde miad öncesi doğum indüksiyonu önerilmemekte, insülin tedavisi alanlarda ise 39⁺⁰ gebelik haftasında indüksiyon önerilmektedir.¹⁹ Pregestasyonel diyabeti bulunan ve şeker regülasyonu iyi olan gebeliklerde 39⁺⁰ gebelik haftasında indüksiyon önerilmektedir.^{16,18,19} Şeker regülasyonu iyi olmayan, fetal makrozomisi ve polihidramniyosu olan gebelikler bireysel olarak değerlendirilmelidir ve 36 gebelik haftası üzerinde indüksiyon ile doğum da seçenekler arasında bulunmalıdır.^{19,20} Makrozomi şüphesi var ise vaginal doğumdan kaçınılmalıdır.

Gebelik kolestazi; Serum safra asitleri <40 mmol/L, 40-99 mmol/L ve >100 mmol/L olan gebeliklerde sırasıyla 39⁺⁰, 36⁺⁰-37⁺⁶ ve 36⁺⁰ gebelik haftalarında doğum indüksiyonu önerilmektedir.¹⁹

Erken membran rüptürü ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı (GB-FGK) da doğum indüksiyonu endikasyonları arasındadır.¹⁹ Klinik endikasyonlara göre önerilen doğum indüksiyon haftaları Tablo 1'de belirtildi. Medikal endikasyon olmadan doğum indikasyonu çoğunlukla önerilmemektedir.² Ancak uygulanacak ise de 39⁺⁰ gebelik haftasından sonra yapılmalıdır.² Düşük riski gebeliklerde 39+ gebelik haftasında doğum indüksiyonunu yapılmasını değerlendiren çok merkezli randomize kontrollü (A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management (ARRIVE) çalışmasında, doğum indüksiyonunun olumsuz perinatal sonuçları artırmadan, sezaryen oranlarında anlamlı olarak azalmaya neden olduğu gösterildi.²¹

Tablo 1: Doğum indüksiyonu endikasyonları ve önerilen gebelik haftaları

Durum	İndüksiyon haftası
Gün aşımı	41 ⁺⁰
Gestasyonel Diyabet	
İnsülin ile regüle	39 ⁺⁰
Pregestasyonel Diyabet	
Şeker regüle	39 ⁺⁰
Şeker regüle değil	>36 ⁺⁰
Gestasyonel hipertansiyon	38 ⁺⁰
Kronik hipertansiyon	38-39
Hafif preeklampsi	37 ⁺⁰
Gebelik kolestazi	
Safra asit <40 mmol/L	39 ⁺⁰
40-99 mmol/L	36 ⁺⁰ -37 ⁺⁶
>100 mmol/L	36 ⁺⁰
Erken membran rüptürü	37 ⁺⁰
Makrozomi şüphesi, obez, ileri anne yaşı	39 ⁺⁰
Endikasyon olmadan	39 ⁺⁰

Augmentasyon uygulamasının nedenleri, sekonder ağrı zaafı, yoğun doğumhane koşullarında doğum sürecini hızlandırmak, ağırlı aktif doğum süresini kısaltmak, uzun süren doğum eyleminin fetusu

sıkıntıya sokma olasılığını azaltmak ve uzamış doğum eylemi nedeniyle yapılan sezaryenleri azaltmaktır.²² Doğum eyleminin latent fazının süresi değişkendir ve serviks uygun değilken doğum augmentasyonu sezaryen oranlarında artışa neden olabilir.²³ Doğum eyleminin aktif fazında, uterus kontraksiyonları yetersiz ve doğum istenilen hızda ilerlemiyorsa doğum eylemine yardım uygulanır.⁷ Aktif fazda uygulanan augmentasyonun doğum süresini kısalttığı ve sezaryen oranlarını azalttığı gösterilmiştir.⁷ Doğum eylemine yardım uygulanan gebelerde fetusun iyilik hali, baş-pelvis uygunsuzluğu dikkatlice değerlendirilmeli ve fetal iyilik hali açısından yakın takip edilmelidir.⁷

İndüksiyon ve Doğum Eylemine Yardımın Riskleri

Doğum indüksiyonu spontan doğuma kıyasla uterin hipersitimülasyon (10 dakika içinde >4 kontraksiyon), operatif doğum, fetal distres, düşük Apgar skoru, postpartum kanama, uterus rüptürü, hastanede yatış süresinde artma ve gebenin doğum süreci memnuniyetinde azalmaya neden olmaktadır.^{1,6,24} Doğum eylemine yardım için kullanılan oksitosin de uterin hipersitimülasyon, fetal distres, intrapartum fetal ölüm, neonatal asfiksi ve uterus rüptürüne neden olabilir.⁷ İndüksiyon ve eyleme yardım, kliniklerin hazırladıkları protokollere uygun olarak yapılmalıdır. İndüksiyon ve eyleme yardım uygulanan gebeler fetal distres ve uterin hipersitimülasyon açısından yakın takip edilmelidir.

Doğum İndüksiyonu Uygulaması

İndüksiyon Planlanması

Gebenin öykü ve fiziksel muayenesi değerlendirilerek indüksiyon yöntem ve uygulaması bireyselleştirilmelidir. Bireyselleştirilmiş yaklaşım indüksiyonun başarı şansını da artırmaktadır (Tablo 2).²⁵ İndüksiyon uygulanacak gebelerden yazılı onam alınması da yararlıdır.

Tablo 2: Doğum İndüksiyonunun Planlanması

Öykü

Parite

İndüksiyon başarı şansını azaltabilecek maternal risk faktörleri (Obezite vb.)

Servikal olgunlaşma metodu üzerine etkili fetal veya maternal özellikler (Sezaryen öyküsü, fetal gelişme kısıtlılığı vb.)

Klinik Muayene

Su kesesi açık mı?

Uterus aktivitesi var mı?

Serviks olgun mu? (Bishop skoru)

Parite; Nulliplarlarda başarısız indüksiyon olasılığı multiplarlara kıyasla daha fazladır.²⁶ İndüksiyonun başarısı açısından nulliplarlarda serviks uygun olgunlaştırılması multiplarlara kıyasla daha önemlidir.²⁶ Uterus rüptür riski açısından grandmultiplarlarda servikal olgunlaşma için prostaglandinler yerine mekanik metodlar tercih edilmelidir.²⁵

Vücut Kitle İndeksi; Vücut kitle indeksi yüksek olan obez gebelerde serviksin olgunlaşma ve doğum süreleri zayıf gebelere kıyasla daha uzundur.²⁷ Obez gebelerde başarısız indüksiyon ve sezaryen ile doğum oranları artmıştır)²⁷ Obezlerde, yağ dokudan salgılanan adipositokinlerin miyometriyal aktivite üzerindeki inhibe edici etkisinin, indüksiyon başarısızlığı ve doğum sürelerinin uzamasında etkili olabileceği düşünülmektedir.²⁵

Su Kesesi Durumu; Su kesesinin açık olduğu durumlarda, maternal ve fetal/neonatal sonuçlar açısından oksitosin infüzyonu, vaginal prostaglandin ve oral misoprostol kullanımları arasında anlamlı fark yoktur.²⁵ Membran rüptürü olgularında servikal dilatasyon için balon katater uygulamasının yararı gösterilmemiştir.²⁸

Uterus Kontraksiyonlarının Varlığı; Ağrılı uterus kontraksiyonları varlığında taşistoli riskini dikkate alarak uzun etkili vaginal prostaglandin uygulamalarından kaçınılmalıdır.²⁵ Ağrılı kontraksiyonları olan olgularda servikal olgunlaşma için balon kataterlerin tercih edilmesinde yarar vardır.²⁵

Serviksin durumu; Bishop skoru uygun, olgunlaşmış servikslerde indüksiyonun başarı şansı artar.²⁹

Fetusun gelişimi ve iyilik hali; Doğum indüksiyonu için uygulanacak herhangi bir metottan önce fetusun gelişimi ve iyilik hali detaylı olarak ortaya konulmalıdır. Plasenta yetmezliğine bağlı FGK olan ve rezervleri sınırlı olan fetuslarda doğum indüksiyonu fetal distrese neden olabilir.²⁵ FGK olan ve iyilik hali şüpheli olgularda, servikal olgunlaşma için prostaglandinler yerine balon katater kullanımını daha mantıklı olmakla birlikte, dikkatli ve yakın takip ile prostaglandinlerin de kullanılabilmesi bildirilmektedir.^{25,30} Gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda servikal olgunlaşma yöntemleri hastaneye yatırılarak uygulanmalıdır.²⁵

Sezaryen veya uterusta cerrahi müdahale öyküsü; Uterusta cerrahi müdahale öyküsü (sezaryen myomektomi vs) indüksiyonda rüptür riskini artırır.²⁵ Ultrasonografi ile skar dokusunun kalınlığını değerlendirmek rüptür riskinin öngörüsünde yeterince güvenilir değildir.³¹ Oksitosin infüzyonu uygun doz ve yakın takip ile uygulanabilir, ancak uterus rüptürü riskini artırdığı da unutulmamalıdır.³² İndüksiyon amacı ile prostaglandinlerin kullanımından kaçınılmalıdır.^{25,32}

Doğum İndüksiyonu Başarısının Öngörüsü

Doğum indüksiyonu %20-36 dolaylarında başarısızlık ile sonuçlanır.³³ Bu da iki şekilde açıklanabilir; doğum eylemi başlatılamaz veya doğum acil maternal ve/veya fetal nedenler ile acil sezaryen ile gerçekleştirilir. İndüksiyon başarısı üzerine etkili en önemli faktör serviksin olgunluk durumudur.^{25,33} Serviksin olgunluk durumunu belirlemek için 1964 yılında Bishop'un 13 puanlık skoru veya Calder'in

modifiye Bishop skoru kullanılmaktadır (Tablo 3).^{34,35} Bishop skoru yükseldikçe indüksiyonun başarı şansı artar.³³ Bishop skoru 6'nın altında başarı şansı azken, 9'un üzerinde yüksektir.^{1,7,33} Bishop skoru doğum indüksiyonunun başarı şansını belirlemede en etkili metottur.⁷

Tablo 3: Bishop skoru değerlendirilmesi

Bishop Skoru	0	1	2	3
Dilatasyon (cm)	0	1–2	3–4	5–6
Efasman (%)	0–30	40–60	60–70	>80
Başın pozisyonu	-3	-2	-1/0	+1/+2
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	-
Serviksin pozisyonu	Posterior	Ortada	Anterior	-
Modifiye Bishop Skoru				
Dilatasyon (cm)	<1	1–2	3–4	>4
Servikal uzunluk (cm)	>4	2–4	1–2	<1
Başın pozisyonu	-3	-2	-1/0	+1/+2
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	
Serviksin pozisyonu	Posterior	Mid-anterior	-	

Transvaginal servikal uzunluk ölçümünün de indüksiyon başarısını belirlemede etkili olduğu bildirilmektedir.³³ Servikal uzunluk ölçümü 25 mm'nin altında olduğunda indüksiyonun başarı şansı artmaktadır.³⁶ Shear-wave sonoelastografi(SWS) ve transperineal ultrasonografi de indüksiyonun başarı şansını öngöründe kullanılan, ancak etkinlikleri araştırılmakta olan metotlardır.³³ Fetal fibronektin uteroplasental bileşkede yar alan ekstravillöz trofoblastları çevreleyen matrikste bulunan fetusa ait bir glikoproteindir.³³ Koryodesidual bileşkedeki bozulma, buradaki fibronektinin serviksten vajinaya akmasına neden olur. Dolayısıyla serviko-vaginal sıvıda fetal fibronektin düzeyinin yükselmesi (≥ 50 ng/mL) doğum eyleminin başlaması ile ilişkilidir.^{33,37}

Doğum İndüksiyon Metotları

Mekanik Metotlar

Mekanik yöntemlerin doğum indüksiyonunda kullanımının temeli, mekanik olarak servikte gerilme ve baskı yaratarak, lokal prostaglandin ve oksitosin salınımını artırıp servikal olgunlaşmanın sağlanması ve doğum eyleminin başlatılmasıdır.³⁸ Mekanik dilatatörler, hidroskopik dilatatörler (Laminarya japonikum), sentetik dilatatörler (Dilapan S®), tek balonlu kateterler (14-26 F, 30-80 ml tek balonlu Foley kateter), çift balonlu kateterler (Cook Balloon, balonlar şişirilerek serviksi üstten ve alttan sıkıştıran) ve ekstraamniyotik salin infüzyon setleridir.¹

Mekanik metotlar ucuz, kolay elde edilebilir, depolaması-saklaması sorun olmayan, yan etkileri az olan yöntemlerdir. En sık kullanılan mekanik yöntem Foley kateterdir (çoğunlukla 16 F, 30 mL).³⁸ Kateter servikse yerleştirildikten sonra 30–80 mL sıvı ile şişirilip servikse baskı uygulayacak şekilde gerilmekte

ve genel olarak 12–24 saat tutulmaktadır.^{1,38} 2019 yılındaki Cochrane derlemesinde, 24 saat içinde doğumun gerçekleşmemesi ve sezaryen oranlarında balon kateter ve prostaglandin E2 (PGE2) uygulamaları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.³⁹ Aynı derlemede balon kateter uygulamasının uterin hiperstimülasyon ve fetal distres risklerini anlamlı olarak azalttığı belirlendi.³⁹ Bir çalışmada Foley kateterin indüksiyon amaçlı olarak %5 olguda servikse yerleştirilemediği⁴⁰ ve diğer bir geniş kapsamlı çalışmada da, tek balonlu kateter uygulamasının çift balonluya kıyasla daha az ağrılı olduğu bildirildi.⁴¹ Balon kateter uygulamalarının enfeksiyon ve sonraki gebeliklerde erken doğum risklerini artırmadığı bildirilmektedir.³⁸ Sezaryen öyküsü olan olgularda balon kateter ile indüksiyon uygulamasında uterus rüptürü gözlenmediğini³⁸ ve %1.1 oranında⁴² olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.

Osmatik dilatatörler serviks içine yerleştirilir, zaman içinde su çekerek genişler ve servikste dilatasyon sağlar. Laminara®, kurutulmuş ve sıkıştırılmış deniz yosunudur ve osmatik dilatatör olarak kullanılmaktadır.¹ Etkili olabilmesi için en az 24 saat beklemek gerekir. İnfeksiyon ve çok nadiren anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir.¹ Sentetik osmotik dilatatörler (Lamicel veya Dilipan) daha kısa sürede etkili olurlar (6 saat) ve enfeksiyon riskleri de daha azdır.¹

Membranların sıvazlanması da doğum indüksiyonunda önerilen bir yöntemdir.¹ Uterus alt segmentte internal osta önde gelen kısım etrafındaki membranlar parmakla sıvazlanarak lokal prostaglandin salınımı sağlanmaktadır. Bu yöntemin uygulanması hastaneye yatışı gerektirmemektedir ve oldukça basittir. Herhangi bir fetal ya da ciddi maternal yan etkisi bildirilmemiştir, enfeksiyon oranlarını da artırmamaktadır.¹ Dezavantajları hastalarda rahatsızlık hissi, 2-3 gün süren kanama ve 24 saat süren düzensiz uterin kontraksiyonlara neden olabilmesidir.¹

Farmakolojik Metotlar- Prostaglandinler

Prostaglandin E2 (PGE2)- Dinoproston

PGE2 serviks, uterus, membranlar ve plasenta tarafından üretilmektedir.⁴³ PGE2 servikste yumuşama, silinme ve dilatasyona ve ayrıca myometriyumda kasılma ve oksitosin duyarlılığında artmaya neden olur.⁴³ Dinoproston sentetik PGE2 preparatıdır. Tablet, jel ve peser formları vardır. Oral tablet formu ciddi gastrointestinal yan etkileri (bulantı, kusma) nedeniyle kullanılmamaktadır. Türkiye’de bulunmayan jel formu 2.5 mL’lik şırınga içinde 0.5 mg dinoproston içerir, serviks içine şırınga ile enjekte edilir ve 6-12 saat arayla en fazla 3 kere tekrarlanabilir.¹ Türkiye’de bulunan peser formu (Propess, Prostaglandin Pessary), 10 mg dinoproston içerir, arka fornikse yerleştirilir, 12-24 saat boyunca 0.3 mg /saat dinoproston salınımı yapar (jelden daha düşük hızda) ve 12-24 saat sonra da çıkartılır.¹ Oksitosin infüzyonuna servikal jel uygulamasından 6–12 saat, yavaş salınımlı peser çekiliminden ise 30–60 dakika sonra başlanması önerilmektedir.¹⁴ Dinoprostonun oksitosin infüzyonu ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.⁴⁴

Peser uygulaması %5-15 oranında uterus hiperstimülasyonuna ve fetal kalp hızı traselerinde bozukluklara neden olmaktadır.⁴⁴ Hiperstimülasyon durumunda peser çıkartılmalıdır ve çoğunlukla 5-10 dakika içinde taşisitoli kendiliğinden düzelir.⁴⁴ Çok nadiren (<%1) bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, ateş gibi yan etkiler gelişebilir.⁴⁴ Dinoproston vaginal peser uygulaması doğum indüksiyonunda plaseboya kıyasla daha etkilidir.⁴⁴ Doğum indüksiyonu etkinlikleri açısından, PGE2 vaginal peser, PGE2 servikal jel ve misoprostol (PGE1) uygulamaları arasında anlamlı farklar gösterilmemiştir.⁴⁴

Prostaglandin E1 (PGE1) -Misoprostol (Cytotec tablet)

Misoprostol oral olarak etkili sentetik PGE1 analogudur.³⁸ Esas olarak, prostaglandin sentez inhibitörlerinin neden olduğu peptik ülser tedavisinde kullanılan, ucuz ve oda ısısında kolay saklanabilen bir ilaçtır. Serviksi olgunlaştırma ve uterus kontraksiyonlarını uyarmada oldukça etkilidir.^{36,38} Ruhsatı ve onayı olmamasına rağmen, jinekoloji ve obstetrikte çeşitli endikasyonlarla yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁸ Misoprostol, oral (yutularak) bukkal (yanaktan), sublingual (dil altı) veya vaginal yollardan uygulanabilir. Oral ve sublingual yoldan alınımında 30 dakika, vaginal veya bukkal yoldan alınımında ise 70–80 dakikada en yüksek düzeylere erişir.³⁸ Etkinliği oral, sublingual ve vaginal alımlarda sırasıyla 2, 3 ve 4 saat devam eder.³⁸ Peptik ülser için kullanılan tabletleri 100-200 µg misoprostol içerir. Doğum indüksiyonu amacıyla bu tabletler kullanılacak ise, doz ayarlaması tabletler kırılarak veya su içinde eritilerek elde edilen solusyon bölünerek sağlanır. Bu yöntemler ile doz ayarlamasında zorluklar mevcuttur.⁴⁵

Misoprostol'ün oral ve vaginal doz miktarları 25-50 µg ve doz aralıkları da 2-6 saat arasında değişmektedir.⁴ Sık fetal monitorizasyonun yapılamadığı durumlarda, uterus hiperstimülasyonu ve fetal distress oranlarını azaltmak amacıyla düşük dozlar tercih edilir.⁴ Vaginal yolda 4-6 saat, oral yolda ise 2-4 saat aralıklar ile ilaç kullanımı önerilmektedir.⁴ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2 saat aralıklar ile 25 µg oral veya 6 saat aralıklar ile 25 µg vaginal misoprostol kullanımını önermektedir.^{13,46} ACOG 25 µg vaginal misoprostol'ün 3- 6 saat aralıklar ile uygulanması ve son dozdan 4 saat sonra oksitosin infüzyonuna başlanmasını önermektedir.¹⁴ Sistematik meta-analizde, 4-6 saat aralıklar ile 25 µg vaginal misoprostol kullanımının 25-50 µg oral misoprostol kullanımına kıyasla 24 saat içinde daha yüksek oranda vaginal doğum ile sonuçlandığı ancak uterus hiperstimülasyon oranlarının arttığı belirlendi.⁴⁷ Aynı meta-analizde 4 ile 6 saat arasında vaginal misoprostol kullanımları arasında anlamlı fark gözlenmedi.⁴⁷

Prostaglandinler ile doğum indüksiyonu uygulaması öncesi ve uygulandıktan sonra kardiyotokografi ile monitorizasyon önerilmektedir.²⁵ PGE2 vaginal peser veya balon katater uygulamasından 12 saat sonra vaginal muayene yapılmalıdır, servikte değişiklik yoksa (Bishop skor <6) aynı veya farklı ajan ile

doğum indüksiyonu bir kere daha tekrarlanabilir.²⁵ Kılavuzların doğum indüksiyonu için önerileri Tablo 4’de belirtildi.^{14,15,16,17,48,49}

Tablo 4: Kılavuzların doğum indüksiyonu için önerileri

Farmakolojik	Mekanik
<i>WHO</i> ¹⁵	
<ul style="list-style-type: none">Oral misoprostol PGE1 (25 µg, 2-saat)Vaginal misoprostol (25 µg, 6-saat, düşük doz)Vaginal dinoproston PGE2 (düşük doz)PG yoksa, iv oksitosinÖlü fetusda oral veya vaginal misoprostol	<ul style="list-style-type: none">Membran sıvazlamaBalon kateterBalon kateter + Oksitosin (PG kontrendike ise)
<i>NICE</i> ¹⁴ , UK	
<ul style="list-style-type: none">Vaginal dinoproston PGE2 (jel, tablet or peser)Ölü fetusda oral veya vaginal misoprostol	<ul style="list-style-type: none">Membran sıvazlama
<i>ACOG</i> ¹⁶ , ABD	
<ul style="list-style-type: none">Vaginal misoprostol PGE1 25 µg başlangıç doz, 3-6 saat tekrar, son dozdan 4 saat sonra iv oksitosin 50 µg 6 saatte bir (yüksek doz) Intraservikal dinoproston jelVaginal dinoproston peser çıkartıldıktan 30-60 dk sonra iv oksitosinOksitosin- Düşük doz (0.5-2 mU/dk başlangıç, 1-2mU/dk 30 dk’da bir artış)- Yüksek doz (6 mU/dk başlangıç, 3-6mU/dk 30 dk’da bir artış)	<ul style="list-style-type: none">Membran sıvazlamaGöğüs stimülasyonBalon kateter
<i>SOGC</i> ¹⁷ , Kanada	
<ul style="list-style-type: none">Vaginal dinoproston PGE2Misoprostol PGE1OksitosinDüşük doz (0.5-2 mU/dk başlangıç, 1-2mU/dk 30 dk’da bir artış)Yüksek doz (6 mU/dk başlangıç, 3-6mU/dk 30 dk’da bir artış)	<ul style="list-style-type: none">Balon kateterAmniyotomi
<i>RANZCOG</i> ⁴⁸ , Avustralya/Yeni Zelanda	
<ul style="list-style-type: none">Vaginal dinoprostone PGE2 (jel veya peser)Misoprostol PGE1, ölü fetuslar için	
<i>CNGOF</i> ⁴⁹ , Fransa	
<ul style="list-style-type: none">Vaginal dinoproston (jel veya peser)Vaginal misoprostol PGE1(25 µg, 3-6 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">Membran sıvazlamaBalon kateter

Gebelik Terminasyonu ve Ölü Fetuslarda Doğum İndüksiyonu

Gebelik terminasyonunda yüksek etkinlik ve güvenlik profili, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle en çok tercih edilen ajan, misoprostoldür.⁵⁰ Gebelik haftası ilerledikçe ve fetus ölü ise uterusun

prostaglandinlere duyarlılığı artırır.⁵¹ Onüç gebelik haftası altındaki gebelik sonlandırmalarında, 800 µg misoprostol sublingual 3 saat arayla veya vajinal/bukkal yoldan 3-12 saat arayla, 2-3 doz uygulanması önerilmektedir.⁴⁶ Onüç ile 24 gebelik haftaları arasında fetus canlı ise 400 µg misoprostol vajinal/sublingual/bukkal 3 saatte 1; 25-26 haftalarda 200 µg vajinal/sublingual/bukkal misoprostol 4 saatte 1 uygulanır.⁴⁶ Fetus ölü ise <24 gebelik haftasında, 800 µg misoprostol intravaginal, 3'er saat arayla maksimum 5 doz 400 µg oral misoprostol; 24-34 gebelik haftaları arasında, 200 µg misoprostol intravaginal, 3'er saat arayla maksimum 4 doz 200 µg oral misoprostol; 34-37 gebelik haftalarında, 100 µg misoprostol intravaginal, 3'er saat arayla maksimum 4 doz 100 µg oral misoprostol uygulanması önerilmektedir.⁷ Gebelik terminasyonu ve ölü fetuslarda doğum indüksiyonu amacıyla misoprostol uygulanımı Tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5: Gebelik terminasyonu ve ölü fetuslarda misoprostol uygulanımı

Gebelik Hafta	Fetus Canlı	Fetus Ölü
< 13 hafta	800µg sublingual 3 saatte 800µg vaginal/bukal 3-12 saat ara	800µg vaginal 3 saatte 400 µg oral
13-24 hafta	400 µg vaginal 3 saatte 400 µg oral/vaginal	200-400 µg vaginal 3 saatte 200- 400 µg oral/vaginal
25-26 hafta	200µg vaginal/sublingual 3 saatte 200µg vaginal/ sublingual/oral	200µg vaginal/sublingual 3 saatte 200µg vaginal/oral
27-33 hafta	200µg vaginal/sublingual 3 saatte 200µg vaginal	200µg vaginal 3 saat 200µg oral
34-37 hafta	100µg vaginal 3 saatte 100µg vaginal/oral	100µg vaginal 3 saatte 100µg oral

Oksitosin İnfüzyonu

Oksitosin hipotalamusta sentezlenen ve posterior hipofizden salgılanan 9 aminoasitli bir nöropeptit hormondur.⁵² Yunanca “hızlı doğum” anlamına gelir. Oksitosinin ana etkisi myometriyum ve memedeki myoepitelyal kasları kasarak doğum ve laktasyonu sağlamaktır.⁵³ Oksitosin lokal olarak koryon ve desidüadan da salgılanarak prostaglandin sentezini indükleyerek servikal olgunlaşma ve doğum üzerine etki eder.⁵² Oksitosinin beyin üzerine de etkileri vardır; sosyal davranışlar üzerine etkilidir, annelik duygusunu artırır, stres, ağrı ve korkuyu azaltır.⁵³ Sindirim ve metabolizmayı düzenler ve yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri vardır.⁵³ Endojen oksitosin böbrek ve karaciğer tarafından hızla elimine edilir ve yarılanma ömrü kabaca 1-6 dakikadır.⁵² Oksitosin pulsatil olarak salgılanır. Uterus kasılması ve servikal dilatasyon pozitif feed-back mekanizma (Ferguson refleksi) ile oksitosin salınımını artırır.⁵² Uterusta oksitosin reseptörleri gebelik haftası ilerledikçe artar ve doğum sırasında 300-500 kat artarak en üst düzeyine erişir.⁵² Sentetik olarak üretilen oksitosin intravenöz, intramusküler ve intranasal formlarda kullanılabilir. Doğum indüksiyonu ve augmentasyonunda dozları ayarlayabilmek için

intravenöz yol kullanılır. Oksitosin miktarı internasyonal (IU) veya miliinternasyonal ünite (mIU) olarak ifade edilir. 1 IU oksitosin, 1.67 µg (1mIU= 1.67 ng) oksitosine karşılık gelir.⁵⁴

Oksitosin infüzyonunda amaç her 2-3 dakikada bir etkin uterus kontraksiyonlarının sağlanmasıdır.¹ Serviks olgunlaşmadan oksitosin ile indüksiyon önerilmemektedir.^{1,7} Su kesesinin açılması oksitosinin etkinliğini artırmaktadır.⁵⁵ Doğum eyleminde oksitosin infüzyonu ile aktif yönetim (augmentasyon) perinatal ve maternal sonuçlar açısından anlamlı bir olumsuzluk oluşturmadan doğum sürelerini ortalama 2 saat kısaltmaktadır.⁵⁵ Doğum eylemi esnasında ağrı zaafiyeti olan olgularda tedavi amacıyla oksitosin perfüzyonu uygulanmaktadır. Farklı metotlar ile servikal olgunluk sağlandıktan sonra oksitosin ile doğum indüksiyonu sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Oksitosin ile doğum indüksiyonu yapılan olgularda, aktif doğum eylemi başladıktan sonra oksitosin perfüzyonu kesilebilir.⁵⁶ Bir meta-analizde doğumun aktif fazında oksitosin infüzyonunun kesilmesinin hiperstimülasyon, fetal kalp trase bozuklukları ve sezaryen oranlarında azalmaya neden olduğu belirlendi.⁵⁶ Gebelerin eksojen oksitosin perfüzyonuna verdikleri cevaplar farklılıklar göstermektedir ve etkin oksitosin dozu miktarları değişkendir.⁵² Eksojen oksitosin infüzyonu esnasında, yüksek doz ve uzun süreli uygulamalarda oksitosin reseptörlerinde doygunluk ve oksitosine karşı duyarsızlık gelişebilir.⁵²

Uterus kontraksiyonlarının 30 dakika süre içinde 10 dakikada 5'den fazla sıklıkla olması uterus hiperstimülasyonu veya taşisitoli olarak tanımlanmaktadır.⁵² Sık uterus kontraksiyonları uterusun perfüzyonunu bozarak fetal kalp traselerinde bozulma ve fetal hipoksiye neden olabilir.⁵² Oksitosin infüzyonu taşisitoli, fetal kalp trase bozuklukları ve fetal hipoksiye neden olabilir.^{52,53} Uzun süreli ve yüksek dozlarda oksitosin ile eyleme yardım postpartum atoni riskinde bir miktar artışa yol açabilir.⁵² Sezaryen öyküsü olan gebelerde oksitosin infüzyonu uterus rüptürü riskini kabaca 2-3 kat artırmaktadır (% 1.4-2.1).⁵⁷ Oksitosin yapısal olarak antidüretik hormonla benzerdir ve yüksek dozlarda kullanımı su retansiyonu ve hiponatremiye yol açabilir.⁵² Ancak doğum indüksiyonu için kullanılan dozlarda su retansiyonu ve hiponatremi beklenen bir komplikasyon değildir. Oksitosin infüzyonu ile neonatal olumsuz sonuçlar arasında bir ilişki gösterilememiştir.⁵² Beyindeki oksitosin düzeyleri ve fonksiyon bozuklukları ile otizm arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir, ancak oksitosin ile doğum indüksiyonu ve otizm arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır.⁵² Oksitosin indüksiyonu uygulanan gebeler fetal iyilik halini değerlendirmek amacıyla kardiyotokografi ile yakından takip edilmelidir.

Oksitosin Dozu

Sentetik oksitosin preparatlarında 1 ampulde 5 veya 10 IU oksitosin bulunur. 1000 mL serum fizyolojik içine 10 IU veya 500 mL serum fizyolojik içine 5 IU oksitosin konursa, 1 mL'de 10 miliünite (10mIU/mL) oksitosin olur ve böylece doz ayarlaması kolaylaşır. 1 mL de kabaca 20 damlaya karşılık gelmektedir. İntravenöz yoldan verilen sentetik oksitosinin etkisi 3-5 dakika içinde başlar, yarılanma ömrü 10-12 dakikadır ve sabit serum düzeylerine 20-40 dakikada ulaşır.^{52,54} Amaç 10 dakika içinde 3-4

adet en az 40 sn süren uterus kontraksiyonlarının oluşmasını sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için, sabit serum düzeylerine ulaşma süresi dikkate alınarak oksitosin dozu 15-40 dakikada (çoğunlukla 30 dakikada) bir artırılır. Oksitosin infüzyonu 10mIU/dk düzeylerine çıktığında, plazma oksitosin düzeyleri normal doğum esnasında saptanan ortalama 40 pikogram/mL'lere ulaşır.⁵⁷ Oksitosin infüzyonuna amniyotomiden 1 saat, intraservikal dinoproston (PGE2) jel uygulamasından 6 saat, vaginal/oral misoprostol (PGE1) tablet kullanımından 4 saat ve dinoproston peser çıkartılmasından 30 dakika sonra başlanmalıdır.⁵⁷

Başlıca 2 tip oksitosin protokolü vardır; a- Düşük doz protokol; 0.5-2 mIU/dk başlangıç dozu, her 15-40 dakikada 1-2 mIU artış ve maksimum doz 20-40 mIU/dk b- Yüksek doz protokol; 4-6 mIU/dk başlangıç dozu, her 15-40 dakikada 3-6 mIU artış ve maksimum doz 40 mIU/dk.^{1,54} Oksitosin infüzyon protokolleri Tablo 6'da belirtildi. Düşük ve yüksek doz protokolleri karşılaştıran meta-analizlerde ve randomize kontrollü çalışmalarda, 24 saat içinde vaginal doğum, sezaryen, ciddi maternal ve neonatal mortalite ve morbidite oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.⁵² Kliniklerin kendilerine özgü oksitosin perfüzyon protokollerini oluşturmaları önerilmektedir.^{1,52}

Tablo 6: Oksitosin perfüzyon protokolü

Düşük Doz Protokol

500cc/5 IU (10mIU/mL)
(1mIU=0.1mL / 2 damla)

Yüksek Doz Protokol

500cc/10 IU (20mIU/mL)
(1mIU=0.05mL / 1 damla)

Zaman	mIU/dk	mL/saat	Damla/dk	mIU/dk	mL/saat	Damla/dk
0	2	12	4	6	18	6
0.5s	4	24	8	10	30	10
1.0s	6	36	12	14	42	14
1.5s	8	48	16	18	54	18
2.0s	10	60	20	22	66	22
2.5s	12	72	24	26	78	26
3.0s	14	84	28	30	90	30
3.5s	16	96	32	34	102	34
4.0s	18	108	36	38	114	38
4.5s	20	120	40	42	126	42
5.0s	22	132	44	46	138	46
5.5s	24	144	48	50	150	50
6.0s	26	156	52	54	162	54
6.5s	28	168	56	58	174	58
7.0s	30	180	60	62	186	62

Düşük doz protokol; 2mIU başlangıç dozu, 30 dakikada 2mIU artış

Yüksek doz protokol; 6mIU başlangıç dozu, 30 dakikada 4mIU artış

Başarısız İndüksiyon

İndüksiyonun amacı vaginal doğumu sağlamak olduğundan, vaginal doğumun gerçekleşmediği durumlarda başarısız doğum induksiyonundan bahsedilebilir. Ancak, daha doğru ve kabul gören tanımlama ise, doğum induksiyonu uygulanmasına karşın doğum eyleminin aktif faza ulaşmamasıdır.⁵⁸ Başarısız doğum induksiyonu oranı %5'den azdır.⁵⁸ Rouse ve ark.'ları su kesesi açıldıktan sonra oksitosin perfüzyonu uygulanmasına rağmen 12 saat içinde ≥ 4 cm dilatasyon ve %90 efasman veya ≥ 5 cm dilatasyona ulaşılammayı başarısız doğum induksiyonu olarak tanımladılar.⁵⁹ Daha güncel tanımlama su kesesi açıldıktan sonra oksitosin perfüzyonu uygulanmasına rağmen 12-18 saat içinde 5-6 cm dilatasyona ulaşılammamasıdır.⁵⁸ Fetus ve annenin durumları uygunsa oksitosin perfüzyonuna 12-18 saat devam edilmesi önerilmektedir.⁵⁸

Kaynaklar

- 1-Fox KA, Ramirez MM, Ramin SM (2016) Induction and augmentation of labor. In: Macones GE (ed). Management of Labor and Delivery, 2nd Ed. London, John Wiley&Sons, pp. 62-85.
- 2- Einersona BD, William A. Grobman WA (2020) Elective induction of labor: friend or foe?. Seminar Perinatol 44:151-214.
- 3- Levine LD, Valencia CM, Tolosa JE (2020) Induction of labor in continuing pregnancies. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol 67: 90-9.
- 4-Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P (2018), Births: Final data for 2016. Natl Vital Stat Rep 67(1):1-55.
- 5-Bukola F, Idi N, M'Mimunya M, Jean-Jose M-M, Kidza M, Isilda N, et al (2012) Unmet need for induction of labor in Africa: secondary analysis from the 2004-2005 WHO Global Maternal and Perinatal Health Survey (A cross-sectional survey). BMC Publ Health 12 (722):1471-2458.
- 6- Subramanian D, Penna L (2009) Induction of labour. In: Warren R, Arulkumaran S (eds). Best Practice in Labour and Delivery. London, Cambridge University Press pp. 195-206.
- 7- Nabhan A, Boulvain M (2020). Augmentation of labour. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol 67: 80-9.
- 8- Shahabuddin Y, Murphy DJ (2022) Cervical ripening and labour induction: A critical review of the available methods. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol 79:3-17.
- 9- Levine LD (2020) Cervical ripening: Why we do what we do. Semin Perinat 44:151-216.
- 10- Saccone G, Della Corte L, Maruotti GM, Quist-Nelson J, Raffone A, De Vivo V, et al. (2019) Induction of labor at full-term in pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Acta Obstet Gynecol Scand 98:958-66.
- 11- Reddy UM, Ko CM, Raju TN, Willinger M.(2009) Delivery indications at late preterm gestations and infant mortality rates in The United States. Pediatrics 124:234-40.
- 12- Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC (2020) Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. Cochrane Database Syst Rev 7:CD004945.
- 13-Alkmark M, Keulen JKJ, Kortekaas JC, Bergh C, van Dillen J, Duijnhoven R, et al. (2020) Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks: a systematic review and an individual participant data meta-analysis of randomised trials. PLoS Med 17(12):e1003436.
- 14-NICE (2008) Induction of labour: NICE clinical guideline 70. Manchester: NICE-National Institute for Health and Clinical Excellence.
- 15-World Health Organization (WHO) (2011) WHO recommendations for induction of labour. 2011. p. 1-36.
- 16- ACOG Practice Bulletin no 107 (2009) Induction of labor. Obstet Gynecol 114: 386-97.
- 17- Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J, Clinical Practice Obstetrics Committee; Special Contributors (2013). Induction of labour. J Obstet Gynaecol Can 35(9):840-57.
- 18-American College of Obstetricians and Gynecologists (2020) Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. Obstet Gynecol 135(6):e237-e60.
- 19- Papalia N, D'Souza RD, Hobson SR (2022) Optimal timing of labour induction in contemporary clinical practice. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol 79:18-26.
- 20-NICE. (2015) Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.

- 21- Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al (2018) Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*, 379:513–23.
- 21-Son M (2020) Labor augmentation strategies: What's the evidence? *Semin Perinatol* 44:151219.
- 22-Wei S, Wo BL, Qi H-PP, Xu H, Luo Z-CC, Roy C, et al (2013) Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006794.
- 23-NICE guidelines committee (2017) NICE Guideline. Intrapartum care for healthy women and babies. NICE (national institute for health and care excellence 2014. 1-58, updated in 2017).
- 24-Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, Gienger A, Cheng YW, McDonald KM, et al (2009) Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Ann Int Med* 151(4):252–263, W53-63.
- 25- Banner H, D'Souza R (2021) Towards an evidence-based approach to optimize the success of labour induction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 77:129-43.
- 26-Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G (2018) Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *J Obstet Gynaecol* 38(3):352-8.
- 27- Ruhstaller K (2015) Induction of labor in the obese patient. *Semin Perinatol* 39;437-40.
- 28- Amorosa JMH, Stone J, Factor SH, Booker W, Newland M, Bianco A (2017) A randomized trial of Foley bulb for labor induction in premature rupture of membranes in nulliparas (FLIP). *Am J Obstet Gynecol* 217(3):360.
- 29- D'Souza R, Ashraf R (2022) Prediction models for determining the success of labour induction: A systematic review and critical analysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 79: 42-54.
- 30-Boers KE, Vijgen SMC, Bijeilenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al (2010) Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*, 341:c7087.
- 31-Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, de Graaf IM, Mol BW, Pajkrt E (2013) Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(2):132e9.
- 32- Sentilhes L, Vaysierre C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Diemunsch P, et al (2013) Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170:25-32.
- 33-Lau SL, Kwan A, Tse TW, Poon LC (2022) The use of ultrasound, fibronectin and other parameters to predict the success of labour induction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 79: 27-41.
- 34- Bishop E H. (1964) Pelvic scoring for elective induction of labour. *Obstet Gynecol* 24: 266-8.
- 35-Calder AA, Emprey MP, Hillier K. (1974) Extra-amniotic prostaglandin E2 for induction of labour at term. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 81:39-44.
- 36-Gomez Laencina AM, Sanchez FG, Gimenez JH, Martinez MS, Valverde Martinez JA, Vizcaino VM (2007) Comparison of ultrasonographic cervical length and the Bishop score in predicting successful labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(7):799e804.
- 37-Reis F M, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, et al (2003) Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital assessment of the cervix and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol* 189(5):1361-7.
- 38- Weeks AD, Lightly K, Mol BW, Frohlich J, Pontefract S, Williams MJ (RCOG) (2022) Evaluating misoprostol and mechanical methods for induction of labour. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol* 129:e61-e65.
- 39- de Vaan MDT, ten Eikelder MLG, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al (2019) Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD001233.
- 40- Ten Eikelder ML, Oude Rengerink K, Jozwiak M, de Leeuw JW, de Graaf IM, van Pampus MG, et al.(2016) Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 387:1619-28.
- 41- Pennell CE, Henderson JJ, O'Neill MJ, McChlery S, Doherty DA, Dickinson JE (2009) Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE2 gel. *BJOG* 116:1143-52.
- 42-Huisman C, Ten Eikelder M, Mast K, Rengerink KO, Jozwiak K, van Dunne F, et al (2019) Balloon catheter for induction of labor in women with one previous cesarean and an unfavorable cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 98:920-8.
- 43- Bakker R, Pierce S, Myers D (2017) The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet* 296(2):167-79.
- 44- Shirle M (2018) Dinoprostone vaginal insert: a review in cervical ripening. *Drugs* 78:1615-24.
- 45- Kumar N, Haas DM, Weeks AD (2021) Misoprostol for labour induction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 77:53-63.
- 46- Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al (2017) FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynecol Obstet* 138: 363-6.

- 47- Yenuberi H, Mathews J, George A, Benjamin S, Rathore S, Tirkey R, Tharyan P (2024) The efficacy and safety of 25 µg or 50 µg oral misoprostol versus 25 µg vaginal misoprostol given at 4-or 6-hourly intervals for induction of labour in women at or beyond term with live singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* 164(2):482-98.
- 48- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (2019). Use of prostaglandins for induction of labour vol. 22, p. 3e4.
- 49- Vayssiere C, Haumont JB, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, et al (2013) Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French college of gynecologists and obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 169(1):10-6.
- 50- Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N (2011) Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005216.
- 51- Alpay V, Madazlı R (2023) Gebelik Tahliyesi ve Postmortem İnceleme. In: Madazlı R (ed). *Fetus Hastalıkları*, İstanbul Tıp Kitabevi, pp. 484-95.
- 52- Hermes AC, Kernberg AS, Layoun VR, Caughey AB (2023) Oxytocin: physiology, pharmacology, and clinical application for labor management. *Am J Obstet Gynecol* S0002-9378(23)00439-8.
- 53- Uvnas-Moberg KU (2023) The physiology and pharmacology of oxytocin in labor and in the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol*, In press
- 54- Page K, McCool WF, Guidera M (2017) Examination of the pharmacology of oxytocin and clinical guidelines for use in labor. *J Midwifery Women Health* 62:425-33.
- 55- Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG (2013) Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD007123.
- 56- Hernández-Martínez A, Arias-Arias A, Morandeira-Rivas A, Pascual-Pedreno AI, Ortiz-Molina E, Rodríguez-Almagro J (2019) Oxytocin discontinuation after the active phase of induced labor: A systematic review. *Women Birth* 32:112-18.
- 57- Nunes I, Dupont C, Timonen S, Guideline panel (2022) European Guidelines on Perinatal Care - Oxytocin for induction and augmentation of labor *J Mater Fetal Neonat Med* 35:7166-72.
- 58- Ayala NK, Rouse DJ (2022) Failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 21:S0002-9378(22)00043-6.
- 59- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC (2000) Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 96:671-7.