

Ανασκόπηση

## Πρόκληση τοκετού

Γ. Μανροματίδης<sup>1</sup>  
 Χ. Βοσνάκης<sup>1</sup>  
 Χ. Σταματοπούλος<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόκληση τοκετού είναι μία από τις πιο συχνές ιατρικές παρεμβάσεις στην καθημερινή μαιευτική πρακτική, προσεγγίζοντας το 20% περίπου των γεννήσεων των ζώντων νεογνών στο δυτικό κόσμο. Η εισαγωγή και η χρήση φαρμάκων, όπως η οξυτοκίνη και οι προσταγλανδίνες, έχουν αλλάξει δραματικά τη διαδικασία πρόκλησης τοκετού την τελευταία τριακονταετία. Φαρμακευτικές ουσίες, όπως τα αντιπρογεσταγόνα και η ρελαξίνη, βρίσκονται υπό μελέτη για πιθανή χρήση τους ως μέσα πρόκλησης τοκετού. Νέοι τρόποι εκτίμησης της πιθανότητας επιτυχούς έκβασης πρόκλησης τοκετού εισάγονται στην κλινική πράξη. Ο τελικός στόχος βέβαια, είναι να επιτευχθεί η πλέον κατάλληλη μέθοδος πρόκλησης τοκετού και σε εκείνη την ηλικία κύησης, όπου θα υπάρχουν οι περισσότερες προοπτικές για φυσιολογικό τοκετό του εμβρύου και θα εξασφαλίζεται η μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια της μητέρας.

*Όροι ευρετηρίου: πρόκληση τοκετού.*

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ο τράχηλος κατά τη διάρκεια της κύησης προσδίδει την απαραίτητη σταθερότητα στη μητριαία κοιλότητα. Για να συμβεί όμως αυτό, πρέπει να διατηρήσει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του (μήκος, σύσταση) μέχρι τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης, οπότε και αρχίζει η φυσιολογική διαδικασία της ωρίμανσής του.

Ο τράχηλος αποτελείται από ένα στρώμα συνδετικού ιστού με λίγες ελαστικές και ακόμα πιο λίγες μυϊκές ίνες. Ο συνδετικός ιστός αποτελείται από ινίδια κολλαγόνου διατεταγμένα παράλληλα, ινοβλάστες και ένα μικρό αριθμό μαστοκυττάρων. Με την πρόοδο της κύησης αυξάνεται η αγγειοβρίθεια του τραχήλου και παρατηρείται μετανάστευση λευκοκυττάρων στο τραχηλικό στρώμα. Ακολουθεί η ελάττωση του κολλαγόνου λόγω ενζυματικής λύσης του από κολλαγενάσες και μεταλλοπρωτεϊνάσες που παράγονται από τους ινοβλάστες και τα λευκοκύτταρα, καθώς και ενζυματική λύση της ελαστίνης από την ελαστάση των λευκοκυττάρων<sup>1,2</sup>. Οι ακριβείς σχέσεις μεταξύ αυτών των ιστολογικών και βιοχημικών αλλαγών και της αύξησης των προσταγλανδινών που παρατηρείται στο τέλος της κύησης, δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι κυτοκίνες και ιδιαίτερα η ιντερλευκίνη-8<sup>3</sup>, ο ενεργοποιητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων<sup>4</sup>

<sup>1</sup>3η Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Α.Π.Θ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσ/νίκη  
<sup>2</sup>1η Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Α.Π.Θ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσ/νίκη

Αλληλογραφία:  
 Κωνσταντινουπόλεως 49  
 54642 Θεσσαλονίκη  
 Κατατέθηκε: 18/10/07  
 Εγκρίθηκε: 11/12/07

**Πίνακας 1.** Πρόκληση τοκετού με PGE<sub>2</sub>**Ενδοκολπικές ταμπλέτες**

3mg PGE<sub>2</sub> ταμπλέτας κάθε 6 – 8 ώρες.  
Μέγιστη δόση 6mg.

**Ενδοκολπικό gel PGE<sub>2</sub>**

Πρωτότοκες με Bishop score < 4 2mg.  
Όλες οι υπόλοιπες επίτοκες 1mg.  
1 – 2mg κάθε 6 ώρες.  
Μέγιστη δόση 4mg.

Από RCOG : Induction of labour. Evidence based Clinical Guidelines No 9, June 2001.

και το νιτρικό οξείδιο<sup>5</sup>, έχουν προταθεί από νεότερες εργασίες ότι συμμετέχουν στη διαδικασία ωρίμανσης του τραχήλου. Ο ακριβής ρόλος τους μένει να διευκρινισθεί.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ**

Οι ενδείξεις της πρόκλησης τοκετού έχουν αλλάξει δραματικά με το πέρασμα του χρόνου. Πριν έναν αιώνα, η μοναδική ένδειξη πρόκλησης τοκετού (ΠΤ) ήταν ο εμβρυϊκός θάνατος. Σήμερα, η πλέον συχνή ένδειξη είναι η παράταση της κύησης. Άλλες ενδείξεις πρόκλησης τοκετού είναι ο διαβήτης της κύησης, η πρόωρη ή και πρόωμη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, η μερική αποκόλληση πλακούντα καθώς και παθολογικές καταστάσεις της μητέρας (νεφρική, καρδιακή νόσος, κλπ)<sup>6,7</sup>. Παθολογικές καταστάσεις που αφορούν στο έμβρυο, όπως η μακροσωμία, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και η ισοανοσοποίηση Rh, είναι μερικές ενδείξεις πρόκλησης τοκετού<sup>6,7</sup>. Η πρόκληση τοκετού μετά από προηγηθείσα καισαρική τομή, σε ισχιακή προβολή, σε πολύδυμη κύηση, σε υδράμνιο, σε βαριά προεκλαμψία και σε υπερπολύτοκο, αν και δεν είναι απόλυτη αντένδειξη, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή γιατί υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.

Απόλυτες αντενδείξεις πρόκλησης τοκετού είναι προηγηθείσα επέμβαση στον πυθμένα της μήτρας, το ιστορικό κάθετης καισαρικής τομής, ιστορικό δύο ή περισσότερων καισαρικών τομών, το εγκάρσιο σχήμα, η πρόπτωση ομφαλίδας και ο προδρομικός πλακούντας<sup>6,7</sup>.

**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ**

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα της πρόκλησης τοκετού. Το 1990 το ποσοστό πρόκλησης τοκετού στις ΗΠΑ ήταν 5–10% των γεννήσεων, ενώ το 2002 έφθασε στο 17–21%<sup>8</sup>. Στην Ουαλία και στην Αγγλία την περίοδο 1980–1995, το ποσοστό κυμαίνονταν από 16,8–20,6%<sup>7</sup>. Για τη χώρα μας

ακριβή στοιχεία δεν υπάρχουν. Η αποτελεσματικότητα της πρόκλησης τοκετού είναι εξαιρετικά δύσκολο έως αδύνατο να εξακριβωθεί. Στη διεθνή βιβλιογραφία τα ποσοστά έχουν τόσο μεγάλη διακύμανση που κάνουν την κάθε εκτίμηση εξαιρετικά επισφαλής. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τη μεγάλη ετερογένεια των περιστατικών που περιλαμβάνονται στις έρευνες, αλλά και τη μεγάλη απόκλιση που υπάρχει ως προς το ποιο είναι το χρονικό όριο για το οποίο μία πρόκληση θεωρείται ότι θα είναι ανεπιτυχής.

**ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ**

Δύο είναι οι κύριοι τρόποι πρόκλησης τοκετού: α) η χρήση φαρμάκων για την ωρίμανση του τραχήλου και την πρόκληση συσπάσεων της μήτρας και β) η χρήση μηχανικών μεθόδων για τη διαστολή και εξάλειψη του τραχήλου και στη συνέχεια διέγερση του μυομητρίου. Συχνά οι δύο παραπάνω μέθοδοι συνδυάζονται.

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ****• Προσταγλανδίνες**

Είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την πρόκληση τοκετού. Η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>) έχει επίσημη ένδειξη από τον FDA για πρόκληση τοκετού σε βιώσιμα έμβρυα. Στο εμπόριο κυκλοφορεί σε μορφή κολπικής ταμπλέτας σε δοσολογία 3mg, κολπικής γέλης σε δόση 1–2mg και κολπικής ταινίας βραδείας αποδέσμευσης. Η δοσολογία της φαίνεται στον πίνακα 1.

Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά για πρόκληση τοκετού ένα συνθετικό ανάλογο της PGE<sub>1</sub>, η μισοπροστόλη. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορα δοσολογικά σχήματα, όπου χορηγούνται από 25–50μg κάθε 4–6 ώρες με μέγιστη δόση από 150–250μg.

Η οδηγία του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων (RCOG)<sup>7</sup> αναφέρει ότι σε περίπτωση ανέπαφων εμβρυϊκών υμένων, κάθε πρόκληση θα πρέπει να ξεκινά με χρήση προσταγλανδινών. Η μισοπροστόλη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στην

**Πίνακας 2.** Χορήγηση οξυτοκίνης (μετά από ρήξη υμένων)

Χρόνος έναρξης σε λεπτά mIU/min	Δόση οξυτοκίνης
0	1
30	2
60	4
90	8
120	12
150	16
180	20
210	24
240	28
270	32

30 IU οξυτοκίνης σε 500ml N/S.

1mL/hr = 1mIU/minute.

Οι περισσότερες γυναίκες έχουν ικανοποιητικές συστάσεις με 12mIU/min.

Μέγιστη δόση 32mIU/min.

Από RCOG : Induction of labour. Evidence based Clinical Guidelines No 9, June 2001

πρόκληση τοκετού σε σύγκριση με την PGE<sub>2</sub>, αλλά αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης υπερτονίας της μήτρας<sup>7,9</sup>, οξέος τοκετού και εμβρυϊκής δυσφορίας<sup>10</sup>. Θα πρέπει τέλος να αναφερθεί ότι η μισοπροστόλη δεν έχει πάρει ακόμη επίσημη ένδειξη ως φάρμακο πρόκλησης τοκετού στις ΗΠΑ και στη Μ. Βρετανία.

#### • Οξυτοκίνη

Είναι το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε για πρόκληση τοκετού την δεκαετία του 1950. Η οξυτοκίνη ενεργοποιεί την οδό φωσφολιπάσης C-ινοσιτόλης, προκαλώντας αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου έτσι ώστε να διεγείρει τη σύσπαση των μυϊκών ινών του μυομητρίου. Η δοσολογία φαίνεται στον πίνακα 2. Η χρήση της πρέπει να περιορίζεται μόνο μετά από ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και εφόσον ο τράχηλος είναι ώριμος. Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με προσταγλανδίνες, τότε η έγχυση πρέπει να αρχίζει 6 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση αυτών<sup>7</sup>.

#### ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

##### • Δακτυλική αποκόλληση υμένων

Η δακτυλική αποκόλληση των εμβρυϊκών υμένων δεν αποτελεί πλέον αυτόνομη μέθοδο πρόκλησης

τοκετού γιατί δεν φαίνεται να παρουσιάζει κανένα ουσιαστικό όφελος. Αποτελεί όμως μία συμπληρωματική μέθοδο και μπορεί να εφαρμοστεί ένα με δύο 24ωρα πριν την πρόκληση τοκετού με άλλη μέθοδο<sup>12</sup>.

##### • Τεχνητή ρήξη εμβρυϊκών υμένων

Υπήρξε η κύρια μέθοδος πρόκλησης τοκετού τις δεκαετίες 1960–1970. Η ρήξη των εμβρυϊκών υμένων προκαλεί έκκριση οξυτοκίνης μέσω του αντανακλαστικού του Ferguson και μετά από λίγα λεπτά την έκκριση προσταγλανδινών, επάγοντας τις συσπάσεις της μήτρας<sup>13</sup>. Είναι πλέον και αυτή μία επικουρική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται όταν ο τράχηλος είναι αρκετά ώριμος.

#### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Η μφεπριστόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της προγεστερόνης, που χρησιμοποιείται με επιτυχία για την πρόκληση θεραπευτικών εκτρώσεων δευτέρου τριμήνου κύησης. Η μέχρι τώρα χρήση του φαρμάκου για πρόκληση τοκετού σε τελειόμηνη κύηση δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, ενώ υπάρχει αβεβαιότητα για την ασφάλεια του εμβρύου και του νεογνού από τη χρήση του<sup>14,15</sup>. Νεότερες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για τη δυνατότητα κλινικής εφαρμογής της μφεπριστόνης στην πρόκληση τοκετού. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών αναμένονται στο άμεσο μέλλον.

Η ρελαξίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο που έχει ουσιαστική συμμετοχή στην πρόκληση τοκετού σε ορισμένα είδη θηλαστικών. Χρησιμοποιήθηκε με την προοπτική να έχει ανάλογη δράση και στον άνθρωπο, αλλά τα αποτελέσματα από τη χορήγηση χοίρειας ρελαξίνης αρχικά, αλλά και ανασυνδυασμένης αργότερα, δεν ήταν ενθαρρυντικά<sup>15</sup>.

Το νιτρικό οξείδιο φαίνεται από ορισμένες έρευνες ότι σχετίζεται με την ωρίμανση του τραχήλου, αυξάνοντας σε τοπικό επίπεδο την παραγωγή προσταγλανδινών<sup>16</sup>. Ουσίες που είναι δότες νιτρικού οξειδίου, όπως ο μονονιτρικός ισοσορβίτης και το τρινιτρικό άλας της γλυκερίνης, μπορούν να προάγουν την ωρίμανση του τραχήλου<sup>15</sup>. Περισσότερες έρευνες αναμένονται για να επιβεβαιώσουν την πιθανότητα κλινικών εφαρμογών των παραπάνω φαρμάκων.

#### ΆΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΟΚΕΤΟΥ

Στα πλαίσια αυτής της μικρής ανασκόπησης, θα πρέπει να αναφέρουμε και άλλες μεθόδους που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία, όπως τη χρήση ομοιοπαθητικών φαρμάκων, το βελονισμό<sup>17</sup>, τον ερεθισμό των θηλών, τη συνουσία και τη χρήση βοτάνων.

**Πίνακας 3.** Τροποποιημένος δείκτης BISHOP

Τράχηλος	0	1	2	3
Διαστολή cm	< 1	1 - 2	2 - 4	> 4
Μήκος (cm)	> 4	2 - 4	1 - 2	< 1
Ύψος προβάλλουσας μοίρας	- 3	- 2	- 1/0	+1/+2
Σύσταση	Σκληρός	Μέτριος	Μαλακός	
Θέση	Οπίσθιος	Μέσος / πρόσθιος		
Bishop score < 4	ανώριμος τράχηλος			
Bishop score > 6	ώριμος τράχηλος			

Από RCOG : Induction of labour. Evidence based Clinical Guidelines No 9, June 2001

### ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΕΠΙΤΥΧΟΥΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Ο ακρογωνιαίος λίθος σε αυτόν τον τομέα είναι η εργασία του Bishop το 1964. Η βαθμολόγηση των χαρακτηριστικών του τραχήλου (μήκος, σύσταση, διαστολή, θέση και ύψος της προβάλλουσας μοίρας) μπορεί να οδηγήσει σε μία σαφή πρόβλεψη για την επιτυχή έκβαση της πρόκλησης τοκετού. (πίνακας 3)

Νέες μέθοδοι βρίσκονται υπό μελέτη, όπως είναι η μέτρηση της εμβρυϊκής φμπρονεκτίνης στο τραχηλικό εξίδρωμα. Συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 50mg/ml συνηγορούν με ώριμο τράχηλο και επιτυχή έκβαση του τοκετού<sup>18</sup>.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους του τραχήλου, του σχήματος του έσω τραχηλικού στομίου, της γωνίας του τραχηλικού άξονα σε σχέση με το τοίχωμα του άνω τμήματος της μήτρας και η συσχέτισή τους με επιτυχή έκβαση πρόκλησης τοκετού επίσης μελετώνται<sup>19,20</sup>.

### ΑΣΦΑΛΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΤΟΚΕΤΟΥ

Η ασφάλεια της μητέρας και του νεογνού αποτελεί την πρώτη προτεραιότητα για κάθε επαγγελματία υγείας που ασχολείται με αυτή τη διαδικασία. Καθοριστικοί παράγοντες που συμβάλλουν σε ασφαλή πρόκληση τοκετού είναι η σωστή επιλογή περιστατικών, η ακριβής εκτίμηση της ιδανικής ηλικίας κύησης για πρόκληση τοκετού και η λεπτομερής ενημέρωση του ζευγαριού και τις πιθανές επιπλοκές. Μια τέτοια διαδικασία πρέπει να γίνεται σε εξοπλισμένη μαιευτική μονάδα, ενώ είναι απαραίτητος ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος πριν την έναρξη της διαδικασίας και κατόπιν, ο συνεχής καρδιοτοκογραφικός έλεγχος όταν διαπιστωθούν οι συσπάσεις της μήτρας.

### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Οι επιπλοκές πρόκλησης τοκετού είναι η αποτυχία της μεθόδου, η υπερτονία της μήτρας, η ρήξη της μή-

τρας (με ή χωρίς κλινική σημειολογία), η μαιευτική αιμορραγία, η εμβρυϊκή δυσφορία, η γέννηση νεογνών με χαμηλό δείκτη Apgar και ο εμβρυϊκός θάνατος. Υπάρχει διχογνωμία από ορισμένους ερευνητές αν η γέννηση ενός εμβρύου με καισαρική τομή ύστερα από ανεπιτυχή πρόκληση τοκετού μπορεί να θεωρηθεί επιπλοκή της πρόκλησης τοκετού.

Γενικότερα συμπεράσματα για τη βαρύτητα και τη συχνότητα εμφάνισης των επιπλοκών αυτών δεν μπορούν να γίνουν εξαιτίας της μεγάλης ετερογένειας των περιστατικών. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι το συνολικό ποσοστό εμφάνισης ρήξης μήτρας σε πρόκληση τοκετού είναι ουσιαστικά μη καθορισμένο. Το ποσοστό εμφάνισης συμπτωματικής ρήξης μήτρας σε πρόκληση τοκετού με προσταγλανδίνες σε γυναίκες με ιστορικό καισαρικής τομής, υπολογίστηκε σε 0,2%<sup>21</sup>. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος περιγεννητικής θνησιμότητας σε περιπτώσεις πρόκλησης τοκετού με ισχιακή προβολή σε σύγκριση με προγραμματισμένη καισαρική τομή<sup>22</sup>. Συμπερασματικά, δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε αν, συνολικά, η πρόκληση τοκετού αυξάνει την περιγεννητική θνησιμότητα. Γίνεται επομένως κατανοητό, πόσο σημαντική είναι η εξατομίκευση κάθε περιστατικού και η προσεκτική εκτίμηση και αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου που παρουσιάζονται κατά την πρόκληση τοκετού.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόκληση τοκετού είναι μία πολύ κοινή μαιευτική πρακτική. Οι προσταγλανδίνες και η οξυτοκίνη είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνότερα. Η χρήση της μισοπροστόλης κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια, χωρίς να έχει πάρει ακόμη επίσημη ένδειξη από κρατικό φορέα. Η σωστή εκτίμηση και η επιλογή περιστατικών αυξάνει τα ποσοστά επιτυχούς πρόκλησης τοκετού, μειώνοντας την πιθανότητα επιπλοκών (υπερτονίας της μήτρας, μαιευτικής αιμορραγίας, εμβρυϊκής δυσχέρειας) για τη μητέρα και το νεογνό.

**Summary****Mavromatidis G., Vosnakis C., Stamatopoulos C.****Induction of labour****Helen Obstet Gynecol 20(2):127-131, 2008**

Induction of labour is a very common obstetrical procedure. Around 20% or more of all deliveries are preceded by labour induction in the western world. Fetal death was the only indication for labour induction centuries ago while today is an extremely rare indication. Techniques of induction have also changed dramatically through the years. We now use sophisticated pharmacological agents like prostaglandins and oxytocin. The research is expanding to new drugs like mifepristone and new methods of predicting the success of the procedure. Safety, and patient satisfaction still remain the major objectives.

**Key words :** labour induction.

**BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A. Ripening of the human cervix related to changes in collagen glycosaminoglycans and collagen activity. *Am. J. Obst. And Gyn.* 1983; 147: 662–666.
2. Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U. Cervical collagen : an important regulator of cervical function in the term labour *Obstetrics and Gynecology* 1986; 67: 633–636.
3. Barclay CG, Brennad JE, Kelly RW, Galler AA. Interleukin 8 production by the human cervix. *Amer. Jan. obst. and Gyn.* 1993; 169: 625–632.
4. Sugano T, Narahara H, Nash K, Arimid K, Fujisawa K, Miyakawa. Effects of platelets activating factor on cytokine production by human uterine cervical fibroblasts. *Molecular Human Reproduction.* 2001; 7: 475–481.
5. Chwalisz K, Garfield RE New molecular challenges in the induction of cervical ripening: nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Human Reproduction* 1998; 13: 245–248.
6. American college of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labour. *Practice Bulletin* No 10, Nov. 1999.
7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Induction of labour. Evidence based Clinical Guidelines No 9, June 2001.
8. Kirby RS. Trends in labour induction in USA: is it true that what goes up must come down ? *Birth* 2004; 31: 148–151.
9. Dodd J, Crowther C, Robinson J. Oral misoprostal for induction of labour at term. *Brit med. Journal.* 2006; 332: 509–513.
10. Li Xia Movo et al. Misoprostol in labour induction at term pregnancy: a meta-analysis. *Chinese Med. Jour.* 2004; 3: 449 – 452.
11. Tenore J. Methods for cervical ripening and induction of labour. *Amer. Phan.phys.* 2003; 67.
12. Foong LC, Vanaja K, Tan G, Chua S. Membrane sweeping in conjunction with labour induction. *Obst. Gynecol.* 2000; 96: 539–542.
13. Turnbull AC and Anderson ABM. Uterine function in human pregnancy and labour. In *Scientific basis of obstetrics and Gynecology* Edt. RR. MacDonald. Edinburgh: Churchill – Livingstone pp 79–108.
14. Wing DA, Fassett MS, Mishel DR. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks gestation: a RCT .*Obste and Gynecol.* 2000; 96: 543–548.
15. MacKenzie IZ. Induction of labour at the start of the new millenium. *Reproduction.* 2006; 131: 989–998.
16. Ledingham MA, Denison FC, Kelly RW, Young A and Norman JE. Nitricoxide donors stimulate PGF2a and inhibit thromboxane B production in human cervix during the first trimester of pregnancy. *Moleu. Huma. Repred* 1999; 5: 973–982.
17. Smith CA and Crowther CA. Acupuncture for induction of labour *Cochrane Database of systematic Reviews.* CD 002962 .2001.
18. Ekman G, Granstrom L, Mclstrom A, Sennstrom M, Svenson J Cervical fetal fibroneth correlates to cervical ripening *Acta Obstr. Et Gynecol. Scand.* 1995; 74: 698–701.
19. Pandis GK, Papageorgiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO and Nikolaidis KH. Preinduction sonographic measurence T of cervical legnth in prediction of successful induction of labour. *Ultrasound Obst and Gynecol.* 2001; 18: 623–628.
20. Chandra S, Crane JM, Hutchens D and Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obst and Gynecol.* 2001; 98: 2–6.
21. Vause S.,Macintosh M.Evidence based report: Use of prostanglandins to induce labour in women with caesarean section scar.*BMJ* 1999;318:1056-1058.
22. Hannah ME, Hannah WS, Henson SA,Hodnet ED,Saigal S,Willan AR.Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term:a randomized multicentre trial.*Lancet* 2000; 356:1375-1383.