

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۹، صفحات ۷۵۷ تا ۷۶۳، (۱۳۸۴)

## مقایسه اثر میزوپروستول واژینال و کاتتر فولی اینتراسرویکال در آمادگی سرویکس قبل از القاء زایمان در حاملگی‌های ترم

بیمارستان دکتر شریعتی بندرعباس، ۸۴-۱۳۸۳

دکتر ژیلا عابدی اصل (استادیار)\*، دکتر مهین پردل شهری (دستیار)\*، دکتر ملیحه امیریان (استادیار)\*،

دکتر شهرام زارع (استادیار)\*\*

\* گروه زنان و زایمان، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

\*\* گروه آمار و اپیدمیولوژی، بیمارستان شهید محمدی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

### چکیده

**مقدمه:** وضعیت سرویکس یکی از مهمترین فاکتورهایی است که میزان موفقیت القاء زایمان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که وضعیت سرویکس قبل از القاء زایمان ارتباط قوی با القاءپذیری زایمان داشته و در این میان عوامل آماده کننده سرویکس میزان القاء موفقیت آمیز زایمان را بهبود می‌بخشند. مطالعه حاضر مقایسه‌ای بین اثر میزوپروستول واژینال و کاتتر فولی اینترا سرویکال در القاء موفقیت آمیز زایمان می‌باشد.

**مواد و روشها:** این تحقیق بصورت یک مطالعه تحلیلی از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی است که بر روی خانمهای حامله تک قلو با سن حاملگی بیش از ۳۸ هفته در حضور یک سرویکس نامطلوب ( $Bishop\ Score < 5$ ) که جهت القاء زایمان بستری شده بودند، طراحی شده است. تعداد ۱۰۰ خانم حامله با اندیکاسیون ختم حاملگی در دو گروه بشرح زیر بصورت تصادفی قرار گرفتند: ۱ - میزوپروستول واژینال ۵۰ میکروگرم هر ۶ ساعت حداکثر تا ۲ دوز ۲ - کاتتر فولی داخل سرویکس (16f) تا زمان دفع خودبخود آن و در صورت عدم خروج بعد از ۱۲ ساعت، کاتتر خارج می‌شد.

**یافته‌ها:** از این ۱۰۰ بیمار، ۵۰ بیمار در گروه میزوپروستول واژینال و ۵۰ بیمار در گروه کاتتر فولی قرار گرفتند. افزایش Bishop Score بعد از ۱۲ ساعت در هر گروه چشمگیر و قابل مقایسه بایکدیگر بوده است، (در میزوپروستول با  $3/943 + 1/434 =$  تغییر نمره بیشاپ و  $p < 0/0001$  و در کاتتر فولی با  $4/394 + 0/849 =$  تغییر نمره بیشاپ و  $P < 0/0001$ ). اختلاف آماری معنی‌داری بین میزان زایمان‌های واژینال (میزوپروستول ۷۸٪ و کاتتر فولی ۷۰٪  $p > 0.05$ ) و مدت زمان اینداکشن تا زایمان (میزوپروستول  $291/6 + 74/6$  و کاتتر فولی  $271/4 + 624$  دقیقه  $p = 0.44$ ) و عوارض حین لیبر و پیامدهای جنینی در بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** میزوپروستول واژینال و کاتتر فولی داخل سرویکس بعنوان عوامل موثر در آمادگی سرویکس قبل از القاء زایمان بایکدیگر قابل مقایسه بوده و تفاوت آماری معنی‌داری بین آن دو مشاهده نشده است.

**کلمات کلیدی:** Bishop Score، کاتتر فولی، میزوپروستول واژینال

## مقدمه

یکی از عوامل بسیار مهم در موفقیت آمیز بودن القاء زایمان، وضعیت مطلوب سرویکس می باشد (۱). مطالعات متعددی جهت یافتن راه حل مناسبی برای آمادگی هر چه بهتر سرویکس قبل از القاء لیبر انجام شده است و هدف مشترک آنها، کوتاه کردن سیر زایمان، کاهش هزینه و مدت بستری در بیمارستان و کاهش میزان سزارین بوده است.

روش و متدهای مختلفی از جمله عوامل دارویی و مکانیکال جهت آمادگی سرویکس پیشنهاد شده اند (۲). از میان عوامل دارویی مطرح شده، پروستاگلاندین ها از عمومیت بیشتری برخوردار می باشند. چون هنگامی که مستقیماً در مجاورت سرویکس قرار داده می شوند با تغییراتی که در بافت کلاژنها و مواد گلیکوزآمینوگلیکان ها می دهند منجر به نرم شدن سرویکس می گردند (۳). هر دو پروستاگلاندین E1 (میزوپروستول) و E2 (دینوپروستون) با موفقیت های زیادی در این زمینه همراه بوده اند (۴،۵).

روشهای مکانیکی فراوانی نیز جهت آمادگی سرویکس پیشنهاد شده است. همانند دیلاتورهای اسموتیک مثل لامیناریا و کاتترهای فولی (۶،۷) و مطالعات زیادی نیز جهت بررسی اثر فولی کاتتر بر نرم کردن سرویکس انجام شده و موفقیت آنرا به اثبات رسانیده است (۸). با توجه به هزینه پایین و در دسترس بودن بیشتر کاتتر فولی نسبت به میزوپروستول بر آن شدیم که طی یک مطالعه اثرات و عوارض این دو متد را بر سیر لیبر بررسی کنیم و در صورت اثبات ارزشمندی معادل این دو روش در ripening سرویکس، از کاتتر فولی نیز بعنوان یکی از عوامل موثر در نرم شدن سرویکس با اثرات پایاپای با میزو پروستول و پرهیز از عوارض جانبی آن (عوارض گوارشی و همچنین عوارضی مثل تاکی سیستول و...) استفاده کنیم.

## مواد و روش ها

در این مطالعه که از نوع مطالعه تحلیلی تصادفی و آینده نگر تدوین شده است، ۱۰۰ خانم حامله با سن حاملگی بیشتر

یا مساوی ۳۸ هفته که اندیکاسیون ختم حاملگی داشته و به اورژانس بیمارستان شریعتی بندرعباس مراجعه کرده بودند (درمدت ۱۰ ماه از تاریخ ۸۳/۳/۱ تا ۸۴/۱/۱)، وارد مطالعه شدند (جدول شماره ۱).

کرایتریاهای ورود به مطالعه شامل: سن حاملگی بیشتر یا مساوی ۳۸ هفته، وضعیت سرویکس ( $Bishop\ score < 5$ ) (unripe، پرزانتاسیون ورتکس، ممبران های سالم، عدم وجود انقباضات رحمی (کمتر از ۴ انقباض در ساعت) و وجود reactive NST.

در صورت وجود سابقه ای از خونریزی حین حاملگی، مرگ داخل رحمی جنین، سابقه اسکار قبلی رحم، شواهدی از کوریوآمنیونیت، استفاده قبلی از عوامل القاء لیبر و وجود هر گونه آلرژی به پروستاگلاندین ها و یا لاتکس باعث خروج بیماران از مطالعه می گردید.

ابتدا بیماران پس از امضاء فرم رضایت نامه کتبی بصورت تصادفی براساس پاریتی (NP-MP) و Bishop score ( $2 < \dots < 5$ ) در دو گروه ۵۰ نفری قرار گرفتند.

در گروه اول، ۵۰ میکروگرم قرص میزوپروستول بصورت واژینال در فونیکس خلفی واژن گذاشته شد و ۶ ساعت بعد در صورت عدم وجود انقباض رحم (کمتر از ۳ انقباض در ۱۰ دقیقه)، عدم دیلاتاسیون سرویکس به میزان ۴ سانتیمتر یا بیشتر و عدم دیسترس جنینی دوز دوم میزوپروستول به همان میزان تکرار شد. حداکثر دوز مصرفی میزوپروستول ۱۰۰ میکروگرم و یا دو نوبت بود. بعد از ۶ ساعت از دوز دوم در صورت عدم وجود شواهدی از لیبر، اکسی توسین داخل وریدی با روش استاندارد (با  $2\mu/min$  آغازوبه فواصل هر ۱۵ دقیقه به همین میزان افزایش داده تا به  $40\mu/min$  برسد) جهت اینداکشن استفاده شد.

در گروه دوم، ابتدا با یک اسپکولوم استریل سرویکس مشخص شد و سپس با روش استریل بطوری که از تماس کاتتر فولی با واژن یا اکتو سرویکس جلوگیری بعمل آید کاتتر فولی شماره ۱۶ داخل سرویکس گذاشته شد. بعد از کارگذاری کاتتر بالون آن با ۳۰ سی سی نرمال سالین استریل پر و کاتتر کشیده شد بطوریکه بالون در سطح سوراخ داخلی

یافته‌های دموگرافیک در هر دو گروه مشابه بوده و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول شماره ۲). این یافته‌ها شامل سن، پاریته (نولی‌پار و مولتی‌پار) سن حاملگی، Bishop score بدو ورود و BMI بوده که در هر دو گروه مشابه بودند.

همانطور که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است تاثیر این دو روش در تغییر Bishop score در طی ۱۲ ساعت اول در هر گروه قابل مقایسه میباشد (در میزوپروستول با  $3/943+1/434$  تغییر نمره بیشاپ و  $p < 0.0001$  و در کاتتر فولی با  $4/394+0/849$  تغییر نمره بیشاپ و  $p < 0.0001$ ). تفاوت واضحی در میزان زایمانهای واژینال در افراد مولتی‌پار و نولی‌پار در دو گروه موجود نیست (گروه میزوپروستول  $70\%$  و گروه کاتتر فولی  $70\%$  و  $p > 0.05$ ).

از بیمارانی که زایمان واژینال موفقیت‌آمیز داشته‌اند تفاوت آماری معنی‌داری در فواصل زمانی بین اینداکشن تا فاز اکتیو زایمانی (میزوپروستول  $262/6 + 458/2$  و کاتتر فولی  $264/7 + 465/7$  دقیقه و  $P=0.9$ ) وجود نداشت. اما فواصل زمانی از اکتیو فاز تا دیلاتاسیون کامل (میزوپروستول  $97/8 + 165/9$  و کاتتر فولی  $65/6 + 119/7$  دقیقه  $p=0.019$ ) و از دیلاتاسیون کامل تا زایمان (میزوپروستول  $16/73 + 50/51$  و کاتتر فولی  $27/4 + 38/57$  دقیقه  $p=0.03$ ) در گروه کاتتر فولی کوتاه‌تر از میزوپروستول بوده و اختلاف معنی‌داری بدست آمد، هر چند

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی اندیکاسیونهای ختم بارداری در

گروه‌های تحت مطالعه

اندیکاسیون	میزوپروستول (درصد) تعداد	فولی کاتتر (درصد) تعداد
اختلالات هیپرتانسیو	۱۱ (۲۲٪)	۱۰ (۲۰٪)
پست ترم	۳۱ (۶۲٪)	۳۳ (۶۶٪)
دیابت	۲ (۴٪)	---
اولیگوهایدرآمیوس	۳ (۶٪)	۲ (۴٪)
محدودیت رشد جنین	۱ (۲٪)	۲ (۴٪)
موارد دیگر:	۲ (۴٪)	۳ (۶٪)
پلی‌هایدرآمیوس	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)
کاهش حرکات جنین	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)
آرتربت رومانوئید	---	۱ (۲٪)

سرویکس قرار گرفت و سپس کاتتر با تراکشن به سطح خارجی ران بیمار متصل گردید تا زمانی که بطور خودبخود دفع گردد و پس از آن اینداکشن با اکسی‌توسین با روش استاندارد برای بیمار شروع شد و در صورت عدم دفع خودبخود کاتتر ۱۲ ساعت بعد برداشته میشد و باز هم اکسی‌توسین وریدی با روش استاندارد جهت بیمار فوق شروع میشد پارگی ممبران‌ها بصورت مصنوعی در دیلاتاسیون بیشتر یا مساوی ۳ سانتیمتر انجام می‌شد. تاکی‌سیستول بصورت وقوع بیش از ۶ انقباض در ۱۰ دقیقه که در دو دوره ۱۰ دقیقه‌ای پشت سر هم تکرار گردد در نظر گرفته شد و همچنین هیپرتونوس بصورت وقوع یک انقباض با مدت زمان بیش از ۲ دقیقه تعریف شد و هیپراستیمولیشن به‌مراهی تاکی‌سیستول و یا هیپرتونوس با افت FHR تعریف گردید.

در صورت وجود هریک از علائم فوق بلافاصله اکسی‌توسین قطع شده و از پرومتازین و یا پتدین جهت درمان استفاده گردید و از طرفی کوریو آمینونیت نیز به وجود  $T > 38$  درجه سانتیگراد در هر زمان از سیر لیبر اطلاق شد. جهت پردازش و تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار mini tab statistical ware و آزمونهای آماری ANOVA, T.test و همچنین بر اساس داده‌های طبقه بندی شده از آزمون  $x^2$  استفاده گردید و  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

## یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۰۰ خانم باردار با سن حاملگی ۳۸ هفته یا بیشتر که با اندیکاسیون ختم بارداری (جدول شماره ۱) در بیمارستان شریعتی بستری بودند، انجام گرفت. خانم‌ها در دو گروه بر حسب تصادف قرار گرفتند. گروه اول شامل ۵۰ زن دریافت کننده میزو پروستول و گروه دوم شامل ۵۰ زن دیگر که کاتتر فولی داخل سرویکس برایشان گذاشته شد. در طول مطالعه یک بیمار بعلت عدم رضایت به ادامه بستری و رضایت شخصی از مطالعه خارج شد.

اندیکاسیونهای ختم حاملگی شامل post date، هیپرتانسیون حاملگی، دیابت، اولیگوهایدرآمیوس، IUGR و ... نیز در هر دو گروه مشابه بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی شاخص‌های دموگرافیک زنان تحت مطالعه

P value	فولی کاتتر (حداکثر - حداقل) (SD+ میانگین)	میزوپروستول (حداکثر - حداقل) (SD+ میانگین)	پارامتر
NS	۲۶/۶۴ + ۴/۸۹ (۱۸ - ۴۲)	۲۵/۳۶ + ۵/۸۸ (۱۸ - ۴۴)	سن (سال)
NS	۲۵ (/۵۰)	۲۵ (/۵۰)	نولی پار
NS	۲۵ (/۵۰)	۲۵ (/۵۰)	مولتی پار
NS	۲۹۲/۸۲ + ۴۳/۳۸	۲۸۷/۷۴ + ۹/۳۰	سن حاملگی (روز)
NS	۲/۳۲ + ۱/۵۱	۲/۲۲ + ۱/۷۱	Bishop score بدو ورود
	۳۳	۳۱	۰ - ۲
	۱۷	۱۹	۳ - ۵
NS	۲۷/۳ + ۳/۹۳	۲۷/۱۳ + ۳/۰۹	BMI

NS= not significant

جدول شماره ۳- مقایسه اثرات کاتتر فولی و میزوپروستول بر تغییرات Bishop score و روشهای زایمان

P Value	فولی کاتتر n= 49	میزوپروستول n= 50	روشهای زایمان
< ۰/۰۰۰۱	۴/۳۹۴ + ۰/۸۴۹	۳/۹۴۳ + ۱/۴۳۴	تغییرات Bishop score بعد از ۱۲ ساعت
> /۰.۵	۳۵ (/۷۰)	۳۹ (/۷۸)	کل زایمان واژینال
> /۰.۵	۲۹ (/۸۲/۸۵)	۳۳ (/۸۴/۶۲)	خودبخودی
> /۰.۵	۶ (/۱۷/۱۴)	۶ (/۱۵/۳۸)	واکیوم
> /۰.۵	۱۴ (/۲۸)	۱۱ (/۲۲)	کل زایمان سزارین

کوریوآمنیونیت و افت ضربان قلب جنین در دو گروه اختلافی مشاهده نشد. اما تعداد افراد استفاده کننده از اکسی توسین و همچنین مدت زمان استفاده از اکسی توسین (دقیقه) در گروه میزوپروستول کمتر از گروه کاتتر فولی بود. (میزوپروستول ۸۲) (/۸۲) ۴۱ نفر در مقابل فولی کاتتر (۱۰۰) (/۱۰۰) ۵۰ نفر با  $p < 0.0001$  و میزوپروستول ۱۸۰ + ۱۹۶ دقیقه در مقابل فولی کاتتر ۲۷۶ + ۴۸۳ دقیقه با  $p < 0.0001$ ).

پیامدهای جنینی شامل وزن جنین، نمرات آپگار دقیقه ۱ و ۵ و میزان پذیرش مراقبت‌های ویژه نوزادان در دو گروه مشابه بودند (جدول شماره ۶).

مدت زمان رسیدن تا اکتیو فاز در گروه میزوپروستول کوتاهتر از گروه کاتتر فولی است اما تفاوت معنی داری مشاهده نگردید ( $P=0.9$ ). اما در کل میانگین زمان از شروع اینداکشن تا زایمان در هر دو گروه قابل مقایسه بوده است (میزوپروستول ۲۹۱/۶ + ۶۷۴/۶ و کاتتر فولی ۲۷۱/۴ + ۶۲۴ دقیقه ( $p=0.44$ ) (جدول شماره ۴).

در ارتباط با سیر لیبر و عوارض آن بر طبق مندرجات جدول شماره ۵ در بسیاری از موارد از جمله میزان پاساژ مکنونیوم، تاکی سیستول، میزان استفاده از پتدین یا پرومتازین،

جدول شماره ۴- مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در حین لیبر در زنان با زایمان واژینال موفق

P Value	فولی کاتر (انحراف معیار + میانگین) n=35	میزوپروستول (انحراف معیار + میانگین) n= 39	متغیرها
۰/۹	۴۶۵/۷+۲۶۴/۷	۴۵۸/۲+۲۶۲/۶	مدت رسیدن تا اکتیو فاز (دقیقه)
۰/۰۱۹	۱۱۹/۷+۶۵/۶	۱۶۵/۹+۹۷/۸	از اکتیو فاز تا دیلاتاسیون کامل
۰/۰۳	۳۸/۵۷+۲۷/۴	۵۰/۵۱+۱۶/۷۳	از دیلاتاسیون کامل تا زایمان
۰/۴۴	۶۲۴+۲۷۱/۴	۶۷۴/۶+۲۹۱/۶	میانگین زمان تا زایمان (در کل)

جدول شماره ۵- توزیع فراوانی خصوصیات زایمانی و عوارض حین زایمان در گروه‌های تحت مطالعه

P Value	فولی کاتر	میزوپروستول	عوارض
>/.۵	۲(۰/۵/۱۳)	۴(۰/۱۲/۱۲)	پاساز مکونیوم
>/.۵	---	۳	تاکی سیتول
>/.۵	---	۲	استفاده از پتدین یا پرومتازین بعلت هیپرآستیمولیشن
---	---	---	کورویوآمینونیت
>/.۵	۵	۵	افت ضربان قلب جنین
< ۰/۰۰۰۱	۴۸۳+۲۷۶	۱۹۶+۱۸۰	مدت زمان استفاده از اکسی توسین (دقیقه)
< ۰/۰۰۰۱	۵۰(۰/۱۰۰)	۴۱(۰/۸۲)	تعداد افراد استفاده کننده از اکسی‌توسین
---	۱(۰/۲)	---	رضایت شخصی

## بحث

از آنجائیکه اینداکشن زایمان در حضور سرویکس نامطلوب اغلب منجر به یک سیر لیبر طولانی میگردد و متعاقباً افزایش میزان سزارین و افزایش عوارض مادری و جنینی مشاهده میگردد، تلاشهای بسیاری در جهت آمادگی سرویکس برای القاءپذیری زایمان انجام شده است و متدهای مختلفی پیشنهاد شده است اما در اینکه کدام روش بر دیگری ارجح است هنوز مطالعات مختلف این مسئله را به اثبات نرسانده است.

بر طبق مطالعات Sullivan (۹) ترکیب کاتر فولی اینتراسرویکال و ژل پروستاگلاندین E2 در آمادگی سرویکس در مقایسه با ژل پروستاگلاندین به تنهایی موثرتر است. در مطالعات Perry (۱۰) نیز کاهش مدت زمان تا زایمان واژینال و همچنین افزایش میزان زایمان واژینال در بیمارانی که کاتر فولی به همراه دینوپروستون در مقایسه با میزوپروستول واژینال دریافت کرده بودند، مشاهده گردیده است. اما در مطالعات Rust (۱۱) هیچگونه برتری در افزودن عوامل مکانیکال جهت بهبود آمادگی سرویکس برای زایمان درمقایسه با میزوپروستول به تنهایی یافت نشده است.

جدول شماره ۶- توزیع فراوانی پیامدهای نوزادی در جمعیت تحت مطالعه

P Value	فولی کاتر n= ۴۹	میزوپروستول n= ۵۰	پیامدها
>/.۵	۴۸(٪۹۷/۹)	۴۶(٪۹۲)	آپگار دقیقه اول < ۷
>/.۵	۴۹(٪۱۰۰)	۴۹(٪۹۸)	آپگار دقیقه پنجم < ۷
>/.۵	۱(٪۲/۰۴)	۴(٪۸)	آپگار دقیقه اول کمتر از ۷
>/.۵	---	۱(٪۲)	آپگار دقیقه پنجم کمتر از ۷
>/.۵	۲(٪۴/۰۸)	۵(٪۱۰)	پذیرش بخش مراقبتهای ویژه نوزادان
---	---	---	مرگ جنین
>/.۵	۳۱۲۲+۵۷۵	۳۰۶۰+۴۵۰	وزن حین تولد (گرم)

در گروه میزوپروستول بیشتر مشاهده شد اما در نهایت اختلاف معنی‌داری بین دو گروه حاصل نگردید. این تفاوت ممکن است با نیمه عمر کوتاه اکسی توسین در حد ۳ دقیقه نسبت به میزوپروستول در ایجاد عوارض فوق قابل توجه باشد.

نتیجه آنکه در بین دو گروه ذکر شده برتری قابل ملاحظه‌ای از نظر میزان زایمان واژینال و مشخصات سیر لیبر در دو گروه مشاهده نشد. هرچند کاهش مدت زمان فاز نهفته و همچنین افزایش میزان تاکی سیستول و هیپر استیمولیشن در گروه میزوپروستول به چشم می‌خورند اما نهایتاً هر دو روش در این مطالعه از کارایی مشابهی برخوردار بودند. لذا می‌توان کاتر فولی را با توجه به قیمت ارزان و دسترسی آسانتر نسبت به میزوپروستول بعنوان عامل موثری در آمادگی سرویکس قبل از القا پیشنهاد نمود.

در مطالعه ما میزوپروستول واژینال و کاتر فولی اینتراسرویکال بعنوان عوامل موثر در آمادگی سرویکس با یکدیگر مقایسه شدند. مدت زمان کل از شروع اینداکشن تا لیبر در هر دو گروه مشابه بوده است هرچند مدت زمان فاز نهفته در گروه میزوپروستول کوتاهتر از کاتر فولی است اما تفاوت معنی دار نیست. اما برخلاف مطالعه‌ای که توسط Judith (۱۲) و همکاران انجام شده است در این مطالعه، مدت زمان اکتیو فاز تا دیلاتاسیون کامل و طول مدت مرحله دوم زایمان در گروه کاتر فولی کوتاهتر بوده است. احتمالاً به دلیل استفاده از اکسی توسین در تمام افراد گروه کاتر فولی و با مدت زمان بیشتر در مقایسه با گروه میزوپروستول (٪۸۲) که منجر به اختلاف معنی‌داری در دو گروه شده است ( $p < 0.0001$ ).

همانند مطالعه Judith (۱۲)، موارد هیپر استیمولیشن، تاکی سیستول، نیاز به سداکیو (پتدین یا پرومتازین) نیز هرچند که

## منابع

1. Friedman E.A Niswander KR, Bayonet-rivera NP, sachtleben MR .Relation of per-labor evaluation to inducibility and course of labor. *Obstet Gynecol* 1966; 28:495-501.
2. Cunningham , Gant , leveno , Gilstrap , Hauth , Wenstrom , williams obstetrics. 21th ed. New york : MC gravw. Hill, pp. 470-479,2001.
3. Parturition . in : Cunningham FG , Gant NF , Leveno KJ , Gilstrap LC ,Hauth JC, Wenstrom KD ,editors . Williams' obstetrics . 21<sup>st</sup> ed . New York : Mc Graw-Hill; 2001. P. 251-90.
4. Prins RP , Neilson DR Jr,Bolton RN, Mark C,Watson P.Preinduction Cervical ripening with sequential use of Prostaglandin E2 gel.*Am J obstet Gynecol* 1986;154:1275-9.
5. Wing DA .Rahall A,Jones MM,Goodwin TM, Paul RH.Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction ,*Am J obstet Gynecol* 1995;172:1811-6.
6. Blumenthal PD,Ramanauskas R.Randomized trial of dilapan and laminaria as cervical ripening agents before induction of labor *obstet Gynecol* 1990;75:365-8.
7. Atad J.Hallak M.Ben -David Y,Auslender R,Abramovici H.Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases *BJOG* 1997;104:29-32.
8. Sherman DJ. Frenkel E , Tovbin , Arieli S , Caspi E , Bukovsky I. Ripening of the unfavorable cervix with extra-amniotic catheter balloon: clinical experience and review .*obstet Gynecol Surv* 1996;51:621-7.
9. Sullivan CA,Benton LW,Roach H,Roach H,Smith LG, Martin RW,et al. Combining medical and mechanical methods of cervical ripening does it increase the likelihood of successful induction of labor :*J Reprod Med* 1996;41:93-823-8.
10. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening : a randomized comparison between intravaginal misoprotol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone . *Am J obstet Gynecol* 1998;178:1333-40.
11. Rust OA, Greybush M, Atlas RO,jones, Kj. Balducci J. preinduction Cervical ripening a randomized trial of intravaginal misoprostol alone versus a combination of transcervical Foley balloon and intravaginal misoprostol .*J Reprod Med* 2001: 46:899-904.
12. Judith H. Chung , wilson h, Huany , A prospective randomized controlled trial that compared mioprostol, foley catheter and combination misoprostol- foley catheter for labor induction . *Am.J.obstet Gynecol* 189:1031-1035, 2003.