

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
ANA BİLİM DALI: PROF. DR. AHMET GÖÇMEN

**36-37 HAFTALIK NULLİPAR GEBELERDE
ULTRASONOGRAFİ İLE YAPILAN SERVİKAL UZUNLUK
ÖLÇÜMÜ VE GEBELİK SONLANMA ZAMANI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKÇEN ÖRGÜL

İSTANBUL - 2013

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
ANA BİLİM DALI: PROF. DR. AHMET GÖÇMEN

**36-37 HAFTALIK NULLİPAR GEBELERDE
ULTRASONOGRAFİ İLE YAPILAN SERVİKAL UZUNLUK
ÖLÇÜMÜ VE GEBELİK SONLANMA ZAMANI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKÇEN ÖRGÜL

Danışman
Prof. Dr. AHMET GÖÇMEN

İSTANBUL - 2013

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübe sahibi olmam için emeği geçen çok değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Göçmen'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Neşe Yücel'e,

İlgi ve destekleri ile meslek hayatımın bundan sonraki aşamalarına ışık tutacağına inandığım değerli hocam Doç. Dr. Necdet Süer'e,

Sabır ve anlayışla tecrübelerini aktarmaya çalışan Doç. Dr. Kadir Güzin, Doç. Dr. Gökhan Göynüner ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ağabey ve ablalarım,

Zorlu çalışma ortamını keyifli hale getirmeyi başaran tüm asistan arkadaşlarıma,

4 yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, ebe ve personelimize,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Gökçen ÖRGÜL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
DOĞUM EYLEMİ SÜRECİ.....	2
DOĞUM TEORİLERİ	3
TERMDE NORMAL DOĞUM EYLEMİ	4
UTERUSTA GEBELİK İÇİN OLUŞAN DEĞİŞİMLER	5
GEBELİKTE SERVİKSTE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER	7
DOĞUMDA ETKİLİ HORMONLAR VE MEDİYATÖRLER.....	9
MİAD AŞIMI GEBELİK TANIMI VE ETİYOLOJİSİ	12
MATERNAL RİSKLER	13
FETAL VE NEONATAL RİSKLER	13
MİAD AŞIMI GEBELERDE ANTEPARTUM VE İNTRAPARTUM FETAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
GÜN AŞIMI GEBELİKLERİN YÖNETİMİ	19
DOĞUM EYLEMİ İNDÜKSİYONUNUN ZAMANLAMASI	20
DOĞUM EYLEMİ İNDÜKSİYONU	25
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	36
TARTIŞMA	48
SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMV	: Amniyotik Sıvı Hacmi
ASİ	: Amniyotik Sıvı İndeksi
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: siklik Adenozin Mono Fosfat
CRH	: Kortikotropin Releasing Hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
EFM	: Elektronik Fetal Monitorizasyon
EPO	: Eritropoetin
ET-1	: Endotelin-1
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GAG	: Glukozaminoglikan
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IL-6	: İnterlökin 6
IUGR	: İntrauterin Gelişim Geriliği
MAS	: Mekonyum Aspirasyon Sendromu
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NST	: Non Stres Test
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PAF-AH	: Trombosit Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz
PG	: Prostaglandin
pO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
SAT	: Son Adet Tarihi
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör
USG	: Ultrasonografi
Ü	: Ünite
WHO	: World Health Organization

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: BİSHOP Skoru Parametreleri.....	22
Tablo 2: Oksitosin İnfüzyon Protokolleri	31
Tablo 3: Parametrelerin Dağılımı	36
Tablo 4: Doğum Haftasına Göre Yaş Değerlendirmeleri	37
Tablo 5: Doğum Haftasına Göre İndüksiyon Değerlendirmeleri	37
Tablo 6: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunluk Değerlendirmeleri	38
Tablo 7: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Tanı Tarama Testleri	39
Tablo 8: Area Under Curve	39
Tablo 9: Doğum Haftası ile Servikal Uzunluk (Kesme Değeri 30 mm) İlişkisi	40
Tablo 10: İndüksiyona Göre Servikal Uzunluk Değerlendirmeleri.....	41
Tablo 11: İndüksiyon Görülme Durumuna göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Tanı Tarama Testleri.....	42
Tablo 12: Area Under Curve	42
Tablo 13: İndüksiyon ile Servikal Uzunluk (Kesme Değeri 28 mm) İlişkisi	43
Tablo 14: Doğum Şekillerine Göre Servikal Uzunluk Değerlendirmeleri	44
Tablo 15: Doğum Şekillerine göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Tanı Tarama Testleri	45
Tablo 16: Area Under Curve	45
Tablo 17: Doğum Şekli ile Servikal Uzunluk (Kesme Değeri 31 mm) İlişkisi.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Servikal Uzunluk Ölçümü	35
Şekil 2: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunlukların Değişimi	38
Şekil 3: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Roc Eğrisi.....	40
Şekil 4: İndüksiyon Görülme Durumuna Göre Servikal Uzunluk (mm) Değişimi.....	41
Şekil 5: İndüksiyona Göre Servikal Uzunluk ölçümüne ilişkin Roc Eğrisi.....	43
Şekil 6: İndüksiyon Görülme Durumuna Göre Servikal Uzunluk (mm) Değişimi.....	44
Şekil 7: Doğum Şekillerine Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne ilişkin Roc Eğrisi.....	46

ÖZET

Amaç: Herhangi bir risk faktörü taşımayan nullipar hastalardaki miad aşımı gebeliklerin öngörülebilmesi için 36-37. haftalar arasında yapılacak basit bir ultrasonografi muayenesinin yol gösterici olup olamayacağıdır.

Yöntem: Antenatal takibi süresince fetal ve maternal anormallik saptanmamış olan 36-37 haftalık primipar tekil gebeliği olan 75 hasta poliklinik şartlarında muayene edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların rutin ultrasonografi kontrolüne servikal uzunluk ölçümü eklenmiştir. Hastalar gerekli sıklıkla takibe çağrılarak doğuma dek izlenmiştir. Doğum sonrası elde edilen veriler ile transvajinal ultrasonografi aracılığıyla ölçülen servikal uzunluk karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olguların servikal uzunlukları; saptanan doğum haftaları, hastaların indüksiyon gereksinimi ve doğum şekilleri ile kıyaslandı. Doğum haftası 41 haftanın altında olan 43 (%57.3) olgu bulunurken, doğum haftası 41 hafta ve üzerinde olup miad aşımı kabul edilen 32 (%42.7) olgu bulunmaktadır. Doğum şekilleri incelendiğinde ise olguların %61.3'ü (n=46) normal spontan doğum, %38.7'si (n=29) sezaryen doğum yapmıştır. Olguların %46.7'sinde (n=35) indüksiyon ihtiyacı görülürken, %53.3'ünde (n=40) indüksiyon ihtiyacı görülmemiştir.

Doğumu miadında olan olguların servikal uzunlukları ortalaması 27.42 ± 8.95 mm, miad aşımı olan olguların ise ortalaması 34.03 ± 7.92 mm'dir. Buna göre, doğum haftasına göre olguların servikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$). Miad aşımı doğum görülen olguların servikal uzunlukları miadında doğum görülen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Normal doğum görülen olguların servikal uzunlukları ortalaması 26.67 ± 8.30 mm iken, sezaryen ile doğum görülen olguların servikal uzunluklarının ortalaması ise 35.90 ± 7.31 mm'dir. Buna göre doğum şekillerine göre olguların servikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$).

Sezaryen doğum görülen olguların servikal uzunlukları, normal doğum görülenlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Gün aşımı gebelikler hem maternal hem de fetal açıdan sorun teşkil eden obstetrik bir durumdur. Yönetimi açısından fikir birliği olmamakla beraber izlem veya indüksiyon ile müdahale edilebilmektedir. Üçüncü trimesterde kolayca uygulanabilecek bir yöntem olan transvajinal ultrasonografi yardımıyla servikal uzunluk ölçülebilmektedir. Bu çalışmada servikal uzunluk ölçümünün miad aşımı gebelikleri öngörebilmesi açısından yardımcı bir yöntem olabileceğini saptadık. Her hasta kendi içinde değerlendirilmekle beraber miad aşımı gebelik yönünden erken tanı obstetrisyene yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Miad aşımı gebelik, servikal uzunluk ölçümü

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to decide whether a simple sonographic examination in the 36-37th weeks of pregnancy is a determining factor for diagnosing surmaturity in nulliparous women.

Method: 75 primiparous singleton patients who had no fetal or maternal abnormalities were examined in the clinic and included in the study. Cervical length measurement was added to the routine ultrasonographic control. Patients were summoned for follow up exams according to the routine protocol. Postpartum data were compared to those gained by transvaginal sonographic cervical length measurements.

Results: Cervical lengths of cases, gestation weeks, need for induction of labor and delivery types were compared. There were 43(%57.3) patients with a gestation week smaller than 41 weeks and 32 (%42.7) patients with a gestation week above 41 weeks. When delivery method was compared, %61.3 of patients (n=46) gave birth by normal spontaneous delivery, %38.7 of patients (n=29) gave birth by cesarean section. %46.7 (n=35) of patients needed induction while %53.5 (n=40) did not need induction.

Patients with labor on time had a cervical length of 27.42 ± 8.95 mm, surmature patients had a length of 34.03 ± 7.92 mm. According to time of gestation weeks there was a statistically significant difference among cervical lengths of patients ($p < 0.01$). Surmature births had a significantly higher cervical length than births on time.

Vaginal deliveries mean cervical length was 26.67 ± 8.3 mm, cesarean births mean value was 35.9 ± 7.3 mm. According to delivery types, cervical length of cases had statistically significant p value (< 0.01). Cesarean delivery cervical lengths were higher than vaginal deliveries.

Conclusion: Surmaturity is an obstetric condition which carries problems for both maternal and fetal reasons. There is no consensus as to managing but it can be interfered with observation or induction. Transvaginal sonographic cervical length measurement is a simple method can be used in the last trimester of pregnancy. As a result of our study, we decided that cervical length measurement can be used to predict postmaturity. Early diagnosis of surmaturity can be helpful for obstetricians for the management of pregnancy.

Key Words: Surmaturity, Cervical length measurement



GİRİŞ VE AMAÇ

Miad aşımı tüm tekil gebeliklerin yaklaşık %10'unda meydana gelmektedir. Miad aşımı fetal makrozomi, intrapartum fetal kardiyak patolojiler, mekonyum aspirasyonu, perinatal bebek ölümü ve artmış sezeryan oranıyla ilişkilidir. Öngörülebilmesi halinde membran stripping, prostaglandin ve oksitosin infüzyonu gibi indüksiyon yöntemleriyle önüne geçilebilir. Miad aşımı tahmini araştırılması günümüzde oldukça popülerlik kazanmaya başlamıştır. Servikal uzunluk ölçümüne ek olarak yeni geliştirilen bir takım testler ile fetal fibronektin, sitokin, nitrik oksit düzeyleri saptanmaktadır.

Preterm doğum öngörüsü için ikinci trimesterde yapılan servikal uzunluk ölçümü uzun zamandır efektif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Term gebelerde yapılan servikal uzunluk ölçümü doğum indüksiyonuna verilen yanıtın başarısını saptamak amacıyla kullanılabilmektedir. Yapılan birçok araştırma göstermiştir ki kısalmış ve silinmiş bir serviks doğumu başlatmak için gereklidir. Kısacası kısalmış bir serviks artmış preterm doğum riski, spontan doğum başlaması ve indüksiyona pozitif yanıt ile ilişkilidir. Bu bilgiler doğrultusunda miad aşımı gebeliklerin tayininde uzun bir serviks yol gösterici olabilir. Bu tezin amacı da nullipar hastalardaki miad aşımı gebeliklerin öngörülebilmesi için 36-37 haftalar arasında yapılacak basit bir ultrasonografi muayenesinin yol gösterici olup olmayacağıdır.

GENEL BİLGİLER

DOĞUM EYLEMİ SÜRECİ

Doğum fetusun uterusdan dış dünyaya çıkarıldığı fizyolojik bir süreçtir. Bu süreç uterusda meydana gelen düşük frekanslı geç bitimli kontraktürlerden sık ve yüksek yoğunluklu kontraksiyonlara geçişle meydana gelir. Kontraksiyonlardaki bu değişim servikal efasman ve dilatasyonu artırır (1). Bu geçiş hastadan hastaya farklılık gösterir. Doğumu başlatan ana unsur hala net olarak bilinmemektedir. Fakat olası nedenin fetusun kompleks nöronal ve hormonal sinyallerinin olduğu düşünülmektedir. Tekil bir gebeliğin ortalama süresi 40 haftadır. Miadında gebelik tanımı 36 haftayı tamamlamış gebelik ile 42. gebelik haftası arasını tanımlamaktadır (2).

Uluslararası Jinekologlar ve Obstetrisyenler Federasyonu son adet tarihinden 294 gün sonrasını miad aşımı gebelik olarak tanımlamıştır. Cochrane’de ise bu konuyla ilgili sistematik derlemede tanımlama ile ilgili çeşitlilik vardır. 10 çalışmanın ikisinde 287 gün, birinde 290-297 gün, birinde 292-294 gün, bir diğerinde 293 gün, dördünde 294 gün ve birinde de 287-301 gün miad aşımı gebelik olarak tanımlanmıştır (3,4).

DOĞUM TEORİLERİ

Günümüzde iki genel teorem gözükmektedir. Basit olarak bakıldığında bunlar doğumun uterotoniklerle indüksiyonu teorisi ve gebelikteki koruma ve sürdürmenin kaybolması hipotezidir. Fazla miktarda üretilen uterotoniklere veya artan myometrial reseptör sayısına bağlı doğum eyleminin başlayabileceği öne sürülmüştür. Fetusun beyin hipofiz adrenal bezleri arasındaki bir etkileşim ile sinyal oluşturduğu bunun da fetal kan ile taşınan ve fetal trofoblastlar tarafından oluşturulan yeni sinyallere yol açtığı sonucuna varılmıştır (5).

Gebeliğin sonuna doğru fetusun beyinde ortaya çıkan bir sinyal progesteron çekilmesi ile sonuçlanan koordine bir endokrin yollar dizisinin başlangıcını sağlar. Fetus beyninden salınan doğum sinyali tahminen kortikotropin salıcı hormon (CRH) hipofizer portal damarlar aracılığıyla fetal hipofize ulaşır ve anterior hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyandır. Matürasyon sayesinde fetal adrenal kortekslerin daha duyarlı hale gelmesi ile birlikte olan ACTH sekresyonundaki artış fetal adrenal kortizon sekresyonunu artırır (6).

Artmış fetal adrenal kortizon sekresyonuna yanıt olarak plasentada gebeliğin sonuna doğru sitokrom p-450 17 α -hidroksilaz / 17,20laz (P45017 α ;CYP17) ekspresyonu ileri derecede artar. Bu yüzden bu enzim pregnenolonun dehidroepiandrosteron oluşturmada sağlar, bu da östrona aromatize edilir. Sonuçta, plasentada sentezlenen pregnenolondan uzaklaştırılıp östrojen sentezine yönlendirilmiş olur. Progesteron çekilmesiyle uterusun sessizlik hali bozulur, myometrial yanıtsızlık durur ve doğum eylemi başlar (7).

Little ve arkadaşları (1996) insan gebeliği esnasında plazma progesteronunun metabolik klirensi oranının erkekler ve gebe olmayan kadınlardakine benzer olduğunu buldular. Sonuçta, progesteronun plazma seviyesi üretim oranıyla doğru orantılıdır. İnsan gebeliğinde gebeliğin sürdürülmesinde geri çekilme mekanizmasının hangi mekanizmayla olduğu henüz belirlenememiştir. Progesteron yoksunluğu teorisine alternatif bulmak amacıyla yapılan araştırmalar sonucunda progesteron metabolizmasında, sekestrasyonunda veya progesteron bağlayıcı protein veya reseptör sayılarında değişiklik açısından sağlam deliller bulunamamıştır. Bunun üzerine çoğu araştırmacı progesteron çekilmesinin insan doğumunun başlangıcının

temel bir parçası olmadığı sonucuna varmışlardır. Kadınların progesteron ile tedavisi term veya preterm dönemde doğum eylemini etkilemez, geciktirmez veya durdurmaz (7). Progesteronun etkisi progesteron reseptöründen bağımsız gen-spesifik bir süreçle spesifik ajan veya ajanlar tarafından engellenebilir (8).

Progesteron çekilmesi sistemlerinin evrimsel gelişiminin zirvesi progesteron etkilerinin bazılarının selektif olarak zayıflatılması olabilir. Eğer sadece progesteronun uterus sakinliğinin korunmasını direkt olarak destekleyen etkileri inhibe edilip, uterusun kontraktilite duyarlılığı üzerine direkt etkili olmayan laktogenezisin inhibisyonu gibi diğer faydalı etkileri plasentanın çıkmasına kadar korunursa, doğumun başlangıcı için çok daha gelişmiş bir endokrin sistem kurulmuş olurdu (8).

Fetuslardaki beyin anormallikleri doğumun normal zamanlamasını geciktirir. Sığır ve koyunlarda yapılan çalışmalar doğrultusunda fetal hipofiz bezinin hipoplazisi veya adrenal bezlerin hipoplazisi gibi durumlarda gebelik term dönemin çok ilerisine kadar devam etmiştir. Rölatif hipoöstrojenizm ile birlikte olan gebeliklerde –fetal anensefali, adrenal hipoplazi, plasental sulfataz yetersizliği- gestasyon süresinin uzadığına dair deliller vardır. Ancak östrojen doğum sürecinin gerçekleşmesine en iyi biçimde miyometriumun kontrakte olmasını sağlayarak ve kontrakte edici ajanlara yanıt verme kapasitesini artırarak katkıda bulursa da insan doğumunun başlangıç sinyali olduğu kesin değildir (2).

Amniyon sıvısına fetal idrar veya akciğer sekresyonlarının girmesini engelleyen veya çok azaltan fetal anormallikler – renal agenezi veya pulmoner hipoplazi- insanda gebeliğin uzamasına neden olmamaktadır. Sonuçta, fetustan fetal-maternal iletişim sisteminin parakrin kolu yoluyla gelen bir sinyal doğumun başlaması için zorunlu gözükmemektedir (9).

TERMDE NORMAL DOĞUM EYLEMİ

Doğum gebelikte miyometrium ve servikte meydana gelen major fizyolojik değişikliklere uyumluluk gösteren 4 uterin faza bölünebilir.

FAZ 0: Uterusta implantasyondan bile önce başlamış olan serviksin yapısal bütünlüğünün korunması ve myometriyum düz kaslarındaki sessizlik ile karakterize dönemdir.

FAZ 1: Uterusu doğuma hazırlamak için faz 0' daki durağanlığın askıya alındığı, myometriyum ve servikte oluşan değişikliklerle karakterize hazırlık dönemidir.

FAZ 2: Aktif doğum eyleminin gerçekleştiği fazdır. Kendi içinde 3'e ayrılır. Evre 1 servikal efasman ve dilatasyonun gerçekleşerek fetusun geçişine izin verildiği dönemdir. Evre 2 tam servikal dilatasyon ile başlar ve fetusun doğumu ile sonlanır. Evre 3 fetusun doğumdan sonra başlar ve plasenta ve membranların doğumuyla biter.

FAZ 3: Puerperal hemostazın ve uterus involüsyonunun olduğu dönemdir (9).

GEBELİK SÜRESİNCE UTERUSTA OLUŞAN DEĞİŞİMLER

Uterus östrojen ve progesteronun hedef organıdır ve her iki hormonun uterusun gebeliğe uyumunda önemli rolü vardır. Uterus özellikle düz kas hücrelerinden oluştuğundan ve bu miyometrial hücreler hem östrojen hem de progesteron reseptörü içerdiğinden uterus fizyolojisi hormon bağımlıdır (10).

Gebe olmayan bir kadında uterusun ağırlığı 70 gram ve kavite hacmi 10 ml'nin altındadır. Gebelik süresince miyometrial düz kas hücrelerinde hem hiperplazi hem de hipertrofi olur. Termde uterus içeriğinin total hacmi 5 litreye, ağırlığı da 1100 grama kadar artmaktadır (11).

Gebeliğin ilk aylarında korpus ve fundustaki myometrium kalınlığı artar. Bununla birlikte büyüyen fetus, plasenta ve amnios sıvısından dolayı uterus kavitesi gerilir ve uterus duvarı termde belirgin olarak incelir. Uterusun büyümesi simetrik olmayıp fundusta daha belirgindir. Plasentanın pozisyonu da uterus hipertrofisini etkiler ve plasentayı çevreleyen uterus kısmı daha hızlı büyür (12).

Uterus düz kas hücreleri fundusta bir kemer oluşturan dış tabaka, internal os ve tubal ostiumlar etrafında sfinkter benzeri lifler içeren iç tabaka ve bu iki tabaka arasında yer alan orta tabakadan oluşmaktadır. Gebelikte uterus duvarını oluşturan kas hücreleri birbiri içine girerek seroza altına oblik olarak uzanırlar (13).

İlk üç ay global şekilde büyüyen uterus daha sonra uzunluğuna büyüyerek ovoid bir şekil alır. On iki haftanın sonunda uterus total olarak pelvise sığmayacak şekilde büyümüştür. Uterus pelvis dışına doğru büyüdükçe genellikle sağa doğru rotasyon yapar ve bu dekstorotasyonun nedeni solda bulunan rektosigmoid kolondur (11).

Gebeliğin ilk trimesterinden sonra uterusu ağrısız irregüler kontraksiyonlar ortaya çıkar. İkinci trimesterde bu kontraksiyonlar bimanuel muayene ile hissedilebilir. Yoğunlukları 5-25 mmHg arasında değişen ve ritmik olmayan bu kontraksiyonlar Braxton Hicks olarak adlandırılır. Gebeliğin sonuna doğru bu kontraksiyonlar rahatsızlığa yol açarak yanlış doğum eylemi olarak karşımıza çıkabilir (10).

Plasental intervillöz mesafede kan akımının yeterli olması, fetus ve plasentanın büyümesi ve beslenmesi için gerekli maddelerin sağlanması ve metabolik artıkların uzaklaştırılması için şarttır. Maternal kan tarafından sağlanan plasenta perfüzyonu, uterin ve ovarian arterlerin beslediği uterustaki kan akımı ile ilişkilidir. Gebelikte uteroplazental kan akımında progresif bir artış söz konusudur ve gebeliğin son aylarında bu akım dakikada 450-600 ml'ye ulaşır. Travay esnasında kontraksiyonlar ile uterin perfüzyon bozulur. Her 50 mmHg basınç artışı ile uterin kan akımında %50 azalma olmaktadır. Maternal plasental kan akımının artışı vazodilatasyon sonucu gerçekleşirken, fetoplazental kan akımı artışı plasental damarların artışı sonucu gerçekleşmektedir. Gebelik ilerledikçe östrojen ve progesteronun bilinmeyen mekanizmalar doğrultusundaki etkileri ile kan akımına karşı oluşan direnç azalır (14).

Endometrium gebelikte östrojen, progesteron ve muhtemelen corpus luteumdan salgılanan relaksin etkisiyle birtakım karakteristik yapısal değişiklikler göstermektedir. Stromal hücrelerin büyümesi ve sayılarının artması sonucunda subepitelyal tabaka kalınlaşır. Glandlar kalınlaşır ve kan damarları büyür. Bunun sonucunda desidua; plasentanın hemen altındaki desidua bazalis, gebelik ürünü kısmını çevreleyen desidua kapsülaris ve myometrium iç yüzünü döşeyen paryetal kısım olan desidua vera olmak üzere üç kısma ayrılır. Anatomik olarak desidua bazalis plasentayı myometriumdan ayırır. Desiduanın aynı zamanda endokrin fonksiyonu da vardır. Büyük miktarda prolaktin ve az miktarda relaksin üretirler. Bu

fonsiyonları sahip olduğu östrojen, progesteron ve glukokortikoid gibi steroid hormon reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (11).

Normalde serviks ve korpus arasında yer alan küçük bir parça olan istmus, gebelikte steroid hormonların etkisi ve büyüyen gebelik ürününe bağı distansiyon sonucunda daha belirgin bir hal alır. Bu segment çok incedir ve çok az miktarda düz kas hücresi içerir. Bu nedenle kontraktilesi korpus uteriden farklıdır. Doğumdan hemen sonra bu gergin ve incelmış istmus, internal servikal osun hemen üzerinde myometriumun gevşek bir kısmı olarak fark edilir. Puerperiumda ise istmus, serviks-korpus arasındaki eski konumuna döner (15).

GEBELİKTE SERVİKSTE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Doğumda korpus ve fundusa kıyasla serviks nispeten büyüktür. Puberteden önce uterusun yaklaşık 2/3'ünü serviks oluştururken, pubertede özellikle serviks büyür ve eşit duruma gelir. Gebelikten sonra ise serviks oranı 1/3'e kadar düşer.

Serviks başlıca bağ dokusundan ve az miktarda düz kas hücrelerinden oluştuğundan, servikste ki değişiklikler korpustaki kadar belirgin değildir. Gebelikte servikste yumuşama ve siyanoz mevcuttur. Bu değişiklikler servikste ki vaskülarite artışı ödem ile servikal glandlardaki hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle dir (11, 15).

Uterin serviks gebelik esnasında fetusu korumak için sıkı bir şekilde kapalıdır ve pozisyonu ile de yukarıdan gelecek basınca karşı direnç oluşturacak şekildedir. Myometriumun 2/3'si veya daha fazlası düz kas hücrelerinden oluşurken, muskuler komponent servikste aşağı doğru azalır. Sırasıyla serviksin üst kısmında %25, orta kısmında %16 ve alt kısmında %6'ya iner. Servikste ki ana komponent kollajendir ve bu da büyük ölçüde glikozaminoglikanlardan ve bir miktar elastin liflerden oluşur. Kollajen bağ dokusu hücrelerinden sentezlenir. Glikozaminoglikanlardan dermatan kollajen liflerini sıkıca birbirine bağlar ve serviksin gebelikteki sert şeklini oluşturur. Gebelikte servikal bağ dokusunda biyokimyasal değişiklikler de olmakta ve su oranı artmaktadır (16).

Endoservikal glandlar progesteron etkisi ile servikal tıkaç oluşturacak şekilde kalın bir mukus salgırlar. Konsepsiyondan hemen sonra bu mukus tıkaçı servikal kanalı kapatır. Travayın başlangıcında bu mukus plağının atılması nişan gelmesi

olarak adlandırılır. Gebelikte servikal mukus yapısı değişiklik gösterir ve lama yayılıp mikroskop altında incelendiğinde progesteron etkisiyle parçalı kristal görünümü kazanır.

Portio vaginalisin skuamöz epitelinin altındaki, eksternal osa yakın glandlar proliferer olurlar. Bu kadifemsi görünüme sahip hücreler kolumnar epitelyum tarafından örtülür. Gebelikte meydana gelen hormonal değişimlerin bir sonucu olarak kolumnar epiteldeki endoservikal glandlar ekstansiyon ve eversiyona uğrarlar. Bu frajil doku pap smear alınması gibi minör travmalarla bile hafif kanamalara meyillidir. Skuamokolumnar bileşke yakınındaki bazal hücreler östrojen hakimiyetine bağlı olarak histolojik olarak belirginleşirler (22).

Servikal matürasyon gebelikle beraber başlamasına rağmen doğumdan hemen önceye kadar çok belirgin değildir. Bu değişiklikler serviks içeriğinin biyokimyasal olarak kollajen lifleri ve farklı proteoglikan düzeylerindeki değişimin sonucudur. Serviksin efasman ve dilatasyonu doğumla birlikte başlar. Kollajen lifleri kırılır ve fragmanlar proteolitik enzimlerce solubl hale getirilir. Glikozaminoglikanlar, dermatan ve kondroitin yerini büyük ölçüde hidrofilik hyaluronik asit alır ve böylece serviksin su içeriği artar. Bu süreç sonunda serviks yumuşar ve genişleyebilme özelliği kazanır (17).

Servikal olgunlaşma hormonal kontrol altındadır. Relaksin ve östrojen olgunlaşmayı artırırken, progesteron inhibe edici etki yapar. Olgunlaşmış bir serviks olgunlaşmamış bir servikse göre daha fazla serbest östron, konjuge estradiol, estriol ve dehidroepiandrostenadion içerir. Belli dozda kullanılan DHEA uygulanması servikal olgunlaştırıcı etkisini bu yolla yapmaktadır. Servikal olgunlaşmada relaksinin rolü tartışmalıdır. Ovaryan yetersizlik nedeniyle embriyo donasyonu yapılan kadınlarda da doğumda normal servikal olgunlaşma gerçekleşmektedir. Bu yüzden relaksinin net etkisi bilinmemektedir (18,19).

Servikal olgunlaşma mekanik ve farmakolojik faktörlerle hızlandırılabilir. Laminaria su çekerek ve inflamatuvar reaksiyona yol açarak serviksi dilate eder.

Prostaglandinlerin serviks bağ dokusu üzerine direkt etkisi söz konusudur. Çok az miktarda uygulanan PGE₂'nin servikste hızlı değişiklikler başlatması endojen prostaglandinlerin servikal matürasyon üzerindeki etkisinin önemini

düşündürmektedir. Gebe kadınlarda servikal mukusun PG içeriği ikinci trimesterden itibaren artmaktadır. Böylece servikal olgunlaşma servikal mukozadan artan PG çıkışı ile birlikte 20-23 haftadan itibaren başlamaktadır. Serviks olgunlaştıkça korpus alt segment ile birleşerek yukarı doğru çekilir ve inceler. Pasif olarak önde gelen kısmın basısı ve eşlik eden uterin kontraksiyonların etkisiyle servikal os açılarak inceler. Özellikle servikal olgunlaşması gerçekleşmemiş erken membran rüptürü olgularında uygulanan PGE2 çok kullanışlıdır. Bu etki uterin kontraksiyonlar aracılığıyla değildir, çünkü bazen servikal olgunlaşma uterin kontraksiyonlar başlamadan önce gerçekleşmektedir (20).

Oksitosinin uterin kontraksiyonlar aracılığıyla servikal hazırlıktaki indirekt rolü dışında, servikal doku üzerine direkt etkisi de söz konusudur. Servikal mukoza oksitosin için bir hedef organdır. Termde ve travaydaki serviksin fizyolojik olgunlaşmasında oksitosin önemli bir rol oynamaktadır (21).

DOĞUMDA ETKİLİ HORMONLAR VE MEDİYATÖRLER

Östrojen myometriyal güçlü kontraksiyonların oluşması için hücre hipertrofisi, kontraktıl potansiyel, uterotonin reseptörler ve hücreden hücreye iletişimi düzenler. Progesteron uterus yantısızlığını oluşturma ve sürdürmede etkilidir. Ancak, ilerleyen gebelik haftalarında antiprogesterin verilmesi oksitosin ile doğum indüksiyonunu kolaylaştırır da bağımsız olarak tek başına doğuma sebep olmaz. Bu durum insan gebeliğinde progesteron çekilmesinin doğumu başlatan primer ve ilk etken olmadığına işaret eder (23).

Gap junctionlar, konneksonları kapsayan transsellüler membran kanallarıdır. Myometriyal kontraksiyon için önemli olan cAMP ve Ca iyonları bu kanallar yoluyla taşınır. Östrojen gap junction oluşumunu tetiklerken progesteron zıt etki gösterir. Progesteron antagonistleri, gap junctionların prematür gelişimine ve preterm doğuma sebep olur. Sonuç olarak, östrojen ve progesteron gebeliğin ilk fazını geliştiren ve sürdüren biyomoleküler sistemin komponentleri üzerine etkilidirler (24).

Prostaglandinlerin etkileri plazma membran G protein aracılı reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Düşük veya yüksek dozda farklı etki gösteren prostoglandinlerin net eylemi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (25).

Oksitosin yunanca çabuk doğum anlamına gelmektedir. Direkt olarak doğumu başlatıcı etkisi olmamakla birlikte doğumun ilk fazında aktif doğum eyleminin etkinliğinde rol oynar (26). Özellikle doğumun son evresinde çok etkili olduğu bilinen bu hormon supraoptik ve paraventriküler nöronların magnosellüler nöronlarında sentezlenir. Gestasyonun sonuna doğru miyometriyal ve desidual dokulardaki oksitosin reseptörleri sayısında çarpıcı bir artış olur. Prostaglandin salınımını tetiklemek için endometriyal dokuya etki eder (27).

Doğumun ikinci fazına kadar gebelik boyunca maternal kanda oksitosin artışının görülmemesi, oksitosin reseptör sayısındaki artışın doğumun başlamasından hemen önceki dönemde olması, antiprogesteron etki göstermesi nedeniyle doğumun başlamasında etkili olmadığı düşünülmektedir. Miyometriyal hücreler arasında gap junction oluşumunu veya oksitosin reseptör sentezini indüklemez (28).

Pek çok prostaglandinler özellikler PGE2 ve PGF2 α termde doğumu başlatmakta yardımcıdır. Pek çok kanıt bunu destekler niteliktedir. İlk olarak; amniyotik sıvı, maternal plazma ve maternal idrarda PG düzeyi doğum boyunca artar. İkincisi, gebe kadınların hangi gebelik dönemi olursa olsun PG tedavisi abortusa ve doğuma sebep olur. Üçüncüsü, PG sentez inhibitörleri indüklenmiş veya spontan başlamış doğumu geciktirir ve bazen preterm doğumu durdurur. Son olarak, in vitro miyometriyal düz kas hücrelerinin PG ile muamelesi kontraksiyona yol açmaktadır (29).

Miyometrial dokularda üretilmiş olan prostaglandinler doğum başladıktan sonraki 2.fazda kontraksiyonların etkinliğine katkıda bulunur. Doğum eylemi başlamadan önce fetal idrar ve muhtemelen cilt, akciğerler ve umbilikal korddan atılım sonucunda özellikle PGE2 VE PGF2 α olmak üzere prostaglandin düzeyi amniyotik sıvıda belirli düzeylerde saptanır. Yarı ömrü 6-12 saat gibi uzun bir süre olduğu için termde amniyotik sıvıda PG düzeyi 1 mcg/dl düzeyindedir. Uterusta başlayan en ufak kontraksiyon ile serviks üzerine yerleşmiş olan fetal zarlar desidua parietalisten ayrılarak ön torba (forebag) oluşumunu sağlar. Ön torba dokuları vajinaya direkt olarak PGF2 α ve çeşitli sitokinler sekrete ederler (30).

Epinefrin ve norepinefrin arterial kan basıncında bir değişiklik olmasa bile plasenta perfüzyonunda önemli ölçüde azalmaya neden olmaktadır. Bu etki

uteroplasental yatağın sistemik vasküler yatağa oranla daha duyarlı olmasıyla ilişkilidir.

Angiotensin 2'nin pressör etkisine vasküler direnç gebeliğin normal bir yanıtı gibi görünmektedir. Uterin damarlarda artan direnç daha belirgin seviyelerdedir. Bu durum artan pressör duyarlılığı karşı fetus için koruyucudur (31).

Gebelikte nitrik oksit (NO) plasenta, desidua ve myometriumda sentezlenmektedir. Nitrik oksitin potansiyel rolleri; implantasyondan önce ve gebelikte uteroplasental ve sistemik vazodilatasyon, menstruasyon esnasında trombosit aktivasyonunun inhibisyonu ve gebelikte miyometriyal kontraktilitenin inhibisyonudur. Gebelikte NO üretiminin inhibisyonu intrauterin gelişim geriliğine yol açabilir. Termde uterus ve plasentada NO üretimi azalmakta ve travayın ilerlemesine izin vermektedir. Bununla birlikte gebelik sonunda servikte NO üretimi artarak servikal olgunlaşmayı uyarmaktadır.

Deneysel ve moleküler çalışmalar, nitrik oksitin gebelikten aktif travaya geçişte servikal ve uterin fonksiyonların kontrolünde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmalar, progesteron ile birlikte uterin sessizliği ve servikal rijiditeyi kontrol ettiğini göstermektedir. NO servikal olgunlaşmanın son mediyatörü olarak görev yapmaktadır. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki nitrik oksit sentaz enzimi progesteron bağımlıdır. Gebelikte NOS ekspresyonu uterusu up-regüle edilirken, servikte down-regüle edilmektedir (32, 33).

Trombosit aktive edici faktör (PAF) ile uyarılması miyometriyal hücre kalsiyum düzeylerini artırır ve uterin kontraksiyonları uyarır. Bu faktör desiduada bulunan PAF-asetil hidrolaz tarafından inaktive edilir ve bu enzim myometrium PAF-AH ile PAF etkisinden korunabilir (34).

Endotelinler miyometriyal kontraksiyonu güçlü bir şekilde başlatan 21-aminoasit içeren peptid ailesinin üyeleridir. Endotelin-1 miyometriyumda üretilir ve hücre içi kalsiyumunu artırıcı etkisi vardır. Doğumun 3. Evresinde potansiyel katkısı tanımlanamamıştır. Endotelin-1'in yıkımını katalize eden enkefalinaz koryon levada oldukça aktiftir (35).

İnterlök-1 (IL-1) amniyon, desidua ve miyometriyumda prostoglandin yapımını uyarmaktadır. Miyometriyal hücrelerde ve amnion hücrelerinde özel bağlanma yerleri tanımlanmıştır (36).

MİAD AŞIMI GEBELİK TANIMI VE ETİYOLOJİSİ

Post-term gebelik (gün aşımı), ACOG, WHO ve FIGO tarafından son adet tarihinin ilk gününden itibaren hesaplanan gestasyonel yaşın 42 hafta ya da 294 gün ve üstü olması olarak tanımlanmaktadır. Tanı koymada kesin günleme kritik rol oynamaktadır. Hastanın regüler adet görmesi, son adet tarihinin doğru hatırlanması, gebelik testinin tarihi ve ilk hissedilen fetal hareketler günleme için bize ipucu verecek ise de en doğru hesaplama erken dönemde yapılmış olan ultrasonografik gebelik yaşı tespitine dayanarak yapılacak günlemedir. Ayrıca seri ultrasonografik takip günleme için son derece kıymetlidir. Gestasyonel yaşın hesaplaması için kullanılan ultrasonografinin ise son trimesterde hata oranının ± 3 haftalara kadar çıkması nedeniyle gün aşımı gebeliklerde yardımı sınırlı kalmaktadır. Bu yüzden SAT ve USG bulgularını kombine etmek en güvenilir yoldur (37).

Kesin günleme aşamasından sonra ilk yapılacak işlem ise fetal iyilik halinin saptanmasıdır. Bu amaçla non-stres test ile birlikte amniyotik sıvı volumü saptanması, biyofizik profili ve eğer gerekliyse oksitosin challenge test uygulanabilir (38).

Postterm gebelik genelde %10 (%3-14) oranında görülmekte olup, bu hastaların da %4'ü obstetrik bir girişim yapılmazsa 43. haftalarını tamamlayabilirler. Postterm gebeliklerin büyük bir kısmında bilinen bir neden yoktur (39). Postterm gebelik insidansı popülasyonun çeşitliliğine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bunlar primigravid gebelerin yüzdesi, gebelik komplikasyonlarının yüzdesi, preterm doğumların insidansı, elektif sezeryan ve rutin doğum indüksiyonu gibi faktörlerdir (39).

Postterm gebelik etiyojisi aydınlatılmış değildir. Çok çeşitli teoriler mevcuttur. 1991'de Norveç'te yapılan bir çalışmada daha önce bir kez postterm gebeliği olan hastanın bir sonraki gebeliğinin uzaması %10'dan %27'ye çıkarken, daha önce iki postterm gebeliği olan hastada bu oran %39'lara kadar çıkmaktadır

(40). Fetusta anensefali, adrenal hipoplazi ve X'e bağı plasental sulfataz eksikliği gibi düşük östrojen seviyelerine yol açan durumlar da miad aşımı gebelikle ilişkilendirilmiştir. Son olarak NO salınımının azalması da bir faktör olarak gösterilmiştir (41).

İyi bir perinatal sonuç için doğumun zamanında gerçekleşmesi büyük önem taşır. Postterm gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalitede belirgin bir artış göze çarpmaktadır. Eskiden 43. gebelik haftasında düşük risk grubundaki gebelerin doğum eyleminin indüksiyonu önerilmekteydi (37, 38). Ancak bakıldığında bu görüşlerin eskidiği ve 41. gebelik haftasından sonra fetusun önceleri sanıldığından çok daha fazla risk altında olduğu görülmektedir (42). Ayrıca yeni bilgiler, termde rutin doğum indüksiyonu sonrasında yapılan sezeryan doğumların önceden bildirilen oranlardan daha az olduğu ve bu azalmanın artan servikal olgunlaştırıcı ajanlara bağı olduğuna işaret etmektedir (43).

MATERNAL RİSKLER

Miad aşımı gebeliklerde anne için ana riskler miadın geçmesinden çok gebeliğin daha fazla uzamaması için yapılan müdahalelere bağı gelişen durumlardır. Özellikle artmış sezeryan ve buna bağı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlar arasında anesteziye bağı aspirasyon sendromu, hipotansiyon, spinal baş ağrısı, hemoraji, üriner ve gastrointestinal sistem travmaları, ileus, idrar yolu enfeksiyonu, tromboemboli, endometrit, atelektazi, pnömoni ve yara yeri enfeksiyonu sayılabilir (44).

FETAL VE NEONATAL RİSKLER

Postterm gebeliklerde mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. Perinatal mortalitenin bütün komponentlerinin; antepartum, intrapartum ve neonatal ölümlerin arttığı saptanmıştır. En belirgin artış intrapartum dönemde olmuştur. Majör sebepler genellikle hipertansiyon, sefalopelvik uyumsuzlukla beraber uzamış doğum eylemi, açıklanamayan anoksi ve malformasyonlardır (45). Ayrıca, 42 haftadan sonra distosi ve fetal distrese bağı sezeryan oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmakta ve yeni doğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan daha fazla bebek doğmaktadır. Fetal ölüm ve konvülsiyon oranları da iki katına çıkmaktadır (46).

Gün aşımı gebeliklerdeki potansiyel ana tehlike prepartum mekonyum aspirasyonudur. Mekonyum fetal distres sonucu artmış intestinal motiliteye bağlı olarak amniyotik sıvıya karışır (45).

Günaşımı gebeliklerde miad olanlara oranla makrozomi sıklığında artış görülmektedir. Buna bağlı maternal yaralanmalar, fetal yaralanmalar, omuz distosisi sıklığının arttığı görülür (47).

Postmatür gebeliklerde, cilt altı yağ dokusu ve kas kitlesi kaybı, epidermal deskuamasyon, mekonyumla boyanma ile karakterize postmatürite sendromu görülebilir. Gebelik haftası 41-43 hafta arasında oran %10 iken, 44 haftalık gebelerde bu oran %33'e kadar artmaktadır. Bu fetuslarda morbidite, mortalite ve neonatal sekel riski 7 kat artmaktadır (48).

MİAD AŞIMI GEBELİKLERDE ANTEPARTUM VE İNTRAPARTUM FETAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Miad aşımı gebeliklerde intrauterin hipoksi nedeniyle erken safhada, travay esnasında veya doğumdan sonra nörolojik bütünlüğü bozabilecek asfiksiyi tanımak ve tespit etmek oldukça zordur. Bu riskli gebeliklerin takibi için kullanılacak yöntemler çok çeşitli olsa kesin bir görüş birliği yoktur.

Postterm gebelikte verilen karar izlem (beklemeye) yönelik olursa 42. haftadan itibaren kardiyotokogram, biyofizik profil ve/veya amniyotik sıvı miktarının ultrasonografik tespiti haftada 2 defa olmak üzere planlanabilir. Ancak oligohidramnios ve fetal sıkıntı durumunda doğum en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir. Postterm gebeliklerde fetal iyilik testlerinin perinatal sonuçları iyileştirdiğine dair elde yeterli kanıtlar yoktur.

Herhangi bir fetal iyilik testinin diğerine göre üstünlüğü gösterilememiştir. Antepartum fetal iyilik testlerine 40 ila 42. haftalar arasında başlanmasının da sonucu olumlu yönde etkilediğine dair deliller yeterli değildir (37, 38).

Elektronik Fetal Monitorizasyon (Kardiyotokografi)

EFM kısaca elektronik yoldan miyometriyum kasılmaları ile fetus kalp hızı frekansının senkronize olarak yazdırılması olarak tanımlanmıştır. Sistematik olarak bazal kalp atım hızı, bazal variabilite, akselerasyon varlığı veya yokluğu, deselerasyon varlığı ve sınıflandırılması değerlendirilir. Buna göre normal, şüpheli ve patolojik olarak kardiyotokogram tanımlanır (49).

Normal kardiyotokografi paternleri:

- 20 dakika içinde iki veya daha fazla akselerasyon (>15 vuru/dk 15 saniye boyunca)
- Bazal fetal kalp hızı 110-150 vuru/dk
- Bazal varyabilite 5-15 vuru/dk
- Deselerasyon yokluğu
- Orta derecede taşikardi/bradikardi ve akselerasyonlar

Şüpheli kardiyotokografi paternleri:

- Bazal fetal kalp hızı (110-150 vuru/dk) normal olmasına rağmen 40 dakikadan uzun bir süre akselerasyon olmaması, bazal varyabilitenin azalması (5-10 vuru/dk) veya sessiz patern (5 vuru/dk)
- Bazal kalp atım hızı <100 veya >150 vuru/dk
- Derinliği 60 vuru dakikadan az ve 60 saniyeden kısa varyabl deselerasyonlar

Patolojik kardiyotokografi paternleri:

- Sessiz patern ve akselerasyon olmadan bazal kalp atım hızı <100 veya >150 vuru/dk
- Tekrarlayan geç deselerasyonlar ve/veya komplike varyabl deselerasyonlar (60 saniyeden uzun süren 70 vuru/dk altına düşenler)
- Bazal kalp atım hızı <100 veya uzamış bradikardi (>10 dk)

Azalmış variabilite tek başına fetusun sıkıntıda olduğunu gösteren en güvenilir bulgudur (50).

Fetal Hareket Sayılması

Gün boyunca fetal hareket sayımı kolay bir yöntem olsa da hasta uyumunun iyi olmaması ve zaman alması nedeniyle daha kolay bir yöntem olarak fetusun 10 hareketinin hissedilmesine kadar geçen sürenin kaydedilmesi önerilmektedir. On iki saat içinde 10 kez hareket etmeyen fetus risk altındadır. Bu test ile fetusun ölüm riski tahmin edilebilir ancak önlenemez (51).

Biyofizik Profil

Ultrasonografinin klinik kullanıma girmesi ile fetusa ait çeşitli biyofizik aktiviteler incelenerek fetusun durumu değerlendirilebilir. Toplam 5 komponentten oluşmaktadır. Bunlar; fetal solunum hareketleri, vücut hareketleri, fetal tonus, amniyotik sıvı miktarı ve non-stres testtir. Bu parametrelerin her birine pozitif oldukları zaman 2 puan, negatif oldukları zaman 0 puan vererek toplam 10 puan üzerinden değerlendirilerek biyofizik profili çıkartılır. Yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki, normal biyofizik skoruna sahip hastalarda fetal ölüm nadiren gerçekleşmektedir. Biyofizik profil skorunun oldukça iyi bir prediktivite değeri vardır (52).

Amniyotik Sıvı Hacmi

Uteroplasental perfüzyondaki azalmanın fetal böbrek kan akımında azalmaya, idrar çıkışında azalmaya ve sonuç olarak oligohidramnios a yol açabileceği bilinmektedir. Fetal ölüm açısından risk durumlarında amniyotik sıvının değerlendirilmesi antepartum değerlendirmede önemli yer tutmaktadır. Oligohidramnios saptanan gebelerde kontrol grubuna kıyasla perinatal mortalitede artmış risk saptanmış olmasına karşın izole oligohidramniosun (fetal gelişim geriliği ve anormal umbilikal arter doppler sonuçları dışında) tek başına gebelik sonucu üzerine prediktif etkisi net olarak ortaya koyulamamıştır (53).

Gebelik ilerledikçe amniyotik sıvı miktarında azalma meydana gelir. Gebeliğin 34. haftasında başlayan bu azalma 42. haftadan sonra daha belirgin hale gelmektedir. Gün aşımı olan gebelerde amniotik sıvı hacminin haftada %25-33 azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte amniotik sıvı hacmindeki azalmanın daha hızlı ve radikal bir şekilde olabileceği vurgulanarak daha sık sonografik değerlendirmenin

faydalı olacağı belirtilmiştir. Amniyotik sıvının azalması ile birlikte intrapartum kordon kompresyonu ve mekonyum koyulaşmasına bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir (84, 85).

Umbilikal Arter Doppler Velosimetrisi

Doppler USG, aşağı akım engeli ile karakterize kan akımını değerlendirmede kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. En sık kullanılan indeks umbilikal arter sistolik/diyastolik oranıdır. Diyastolik akımın tersine dönmesi veya end-diyastolik akım kaybı gibi bozulmuş doppler bulguları fetal iyilik halinin bozulduğuna işaret etmektedir (54). Umbilikal arter doppler velosimetrisi 1999-2000 yılları arasında ACOG tarafından derlenmiştir. Bunun sonucunda doppler USG'nin post term gebelerde, sistemik lupus eritematozis tanılı gebelerde ve genel popülasyonda fetal kötülük halini saptamada değerli bir yöntem olmadığı sonucuna varılmıştır (50).

Umbilikal artere ek olarak diğer fetal ve maternal damarları da değerlendirebilmek mümkündür. Fakat bu damarların doppler inceleme sonuçlarının net klinik değeri henüz açıklığa kavuşmamıştır ve konuyla ilgili geniş örneklem hacimli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (55).

Amniyotik Sıvıda Mekonyum Varlığı

Mekonyum pasajı tüm doğumların %12 ila %22'sinde görülmektedir. Mekonyum aspirasyonu sonrası, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) gelişme oranı %5'tir. MAS, neonatal ölüm ve respiratuar problemlere neden olması açısından önemlidir (56). Mekonyum fetal barsakta 10. haftadan itibaren bulunmaktadır (57). Mekonyum pasajı 34. haftadan önce nadiren gerçekleşmektedir. Mekonyum pasajı insidansı gestasyonel yaşla birlikte artar. Gebelik ilerledikçe fetal barsak transit zamanı azalırken barsak motilitesi artar. Amniyotik sıvıda mekonyum varlığı oranı 40. haftada %30 iken, 42. haftada %50 civarındadır (58).

Mekonyum pasajı etiyolojisine yönelik çeşitli teoriler mevcuttur. İlk olarak, hipoksik fetusun çeşitli yolların etkisiyle mekonyum pasajına yönelmesidir (59). Bir diğer teori, gastrointestinal sistemin nöral pleksusları maturasyona ulaşırken parasempatik stimuluslar yayılarak defekasyonu başlatır (60). Son olarak, umbilikal kordonun fetal maturasyona bağlı geçici basınç altında kalma episodlarına bağlı

olarak gelişen vagal uyarı neticesinde artmış peristaltik hareketlerle mekonyum çıkartılmasıdır (61).

Amniyotik sıvıda yüksek insidansla izlenen mekonyum, GIS içeriğinin fetal pasajı ve normal fizyolojik sürecin bir parçasıdır. Her ne kadar normal de olsa tabloya asidemi eklendiğinde mekonyum çevresel risk haline gelmektedir. Mekonyum aspirasyonu ile fetal asidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (62). Mekonyum aspirasyon sendromu saf metabolik asidemi bulgularından ziyade artmış pCO₂ seviyeleri ile ilişkilidir. Hiperkapninin fetal solunumu indüklediği ve sonuç olarak fetusun fazla miktarda amniyotik sıvı inhale ettiği ve alveollere mekonyumlu sıvının aspire edilerek akciğer parankiminde hasara neden olduğu sonucuna varılmıştır (63). Mekonyumlu amniyotik mayı fetal sıkıntı halini göstermekle beraber temiz amniyotik sıvının fetal iyilik halinin güvenilir bir bulgusu olmadığı gösterilmiştir (64).

Kordon Kanı Çekirdekli Eritrosit Sayısı

Çekirdekli eritrositler immatür eritrositler olup sağlıklı yenidoğanın periferik kanında bulunur. Hem akut hem de kronik hipoksinin bir belirtisi olarak kordon kanında artmış olarak bulunan çekirdekli eritrosit sayısı patolojik neonatal sonuçlar açısından ilişkili bulunmuştur. Düşük oksijen düzeylerine cevap olarak artan eritropoetin, immatür eritrosit sayısını artırmaktadır. Hipoksiye sekonder salınan inflamatuvar sitokinler de immatür eritroid ve miyeloid hücre prekürsörlerinde artışa neden olmaktadır (65).

Eritropoetin

Maternal eritropoetin plasentayı geçmediğinden amniotik sıvı ve umbilikal kord venöz kanındaki EPO tamamen fetus orijinlidir (66). Serum EPO seviyesi ve buna cevaben eritrosit sayısı fetal matürite ile birlikte artar. Eritropoetin üretimi 16. haftadan itibaren fetal böbrekler ve karaciğerde başlayarak eritropoez kontrol edilir (67).

Azalmış parsiyel oksijen basıncı, EPO salınımını uyaran bilinen en güçlü stimulatördür. Kordon kanında EPO hipoksik olay başlangıcından 3-4 saat sonra

artmaya başlamaktadır ve amniyotik sıvıdaki EPO seviyelerinin artışı içinde 9 saatlik bir süre geçmektedir (68, 69).

Artmış kordon kanı EPO seviyeleri fetal büyüme kısıtlılığı, preeklamsi, eklamsi, fetal kalp hızı monitorizasyonunda anormallikler, oligohidramnios gibi fetal hipoksi durumları ile ilişkilidir. Uteroplasental yetersizlik durumları ve intrauterin fetal hipoksi indikatörü olarak uzun dönemde end organ hasarı gelişme riski olan fetusları tanımak için EPO kullanımı yararlı olabilir (70).

Kordon Kanında Endotelin-1

Bilinen en güçlü vazokonstriktörlerden olan endotelin 1 (ET-1) primer olarak endotel hücrelerinden üretildiği gibi amniyon hücrelerinin glandüler epiteli tarafından da salgılır (71). Kordon kanı pO₂ seviyesi ile hem EPO hem de ET-1 seviyeleri korolla olarak artar. Amniyotik sıvıda ve kordon kanında ET-1 seviyeleri bu anlamda hipoksi belirteci olarak kullanılabilir (72).

Kordon Kanında IL-6 ve TNF α

Serebral palsy için majör risk faktörü olan periventriküler lökomalazi yenidoğanların amniyotik sıvı ve umbilikal kord plazmalarında IL-6 ve TNF α seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Plasental in vitro çalışmalarda da plasental hipoperfüzyonun IL-6 konsantrasyonu artışı ile karakterize olduğu bulunmuştur (73, 74).

GÜN AŞIMI GEBELİKLERİN YÖNETİMİ

Günümüzde gün aşımı gebeliklere yaklaşımda görüş birliği yoktur. Bu gebelere 41-42 haftalarda doğum indüksiyonu uygulanmasını öneren yaklaşımlara karşılık yakın fetal takiple izleme tedavisini önerenler de mevcuttur (75). Gün aşımı gebelikler sıklıkla makrozomi, oligohidramnios ve kord kompresyonuna bağlı ölü doğum, fetal distres ve mekonyum aspirasyon sendromu ile birlikte (75,76). Dolayısıyla izlem tedavisi artmış perinatal mortalite ve neonatal morbiditeyle birlikte. Buna karşın gün aşımı gebeliklerde doğum indüksiyonu perinatal mortaliteyi azaltmaktadır. Ancak doğum indüksiyonu uygulanan gebeliklerin %20'si sezeryan operasyonu ile sonuçlanmaktadır (77). Uygulanan indüksiyonun başarılı

olup olmayacağını tahmin etmede geleneksel olarak Bishop skoru kullanılmaktadır (78). Fakat Bishop skorunun değerlendirilmesinin subjektif olmasının yanı sıra düşük prediktif değere sahip olması nedeniyle indüksiyon başarısını öngörmekte ek yöntemler arayışına girilmiştir (79). Servikal uzunluğun transvajinal ölçümü basit, objektif ve tekrarlanabilir olması nedeniyle yardımcı bir yöntem olabilir (80).

Öncelikle doğru ve güvenilir gebelik haftası hesaplanması yönetimin ilk parçası olmaktadır. Bunun için yapılması gerekenler:

1. Tüm gebelere ideali 11-14 haftalar arası olmak üzere ilk trimester ultrasonografisi son adet tarihine göre daha güvenilir bir fikir vermesi nedeniyle önerilmeli ve uygulanmalıdır.
2. Son adet tarihine ve ilk trimester ultrasonografine göre gebelik haftası hesaplamaları arasında 5 günden fazla fark olması durumunda beklenen doğum tarihi ilk trimester ultrasonografisi doğrultusunda yapılmalıdır.
3. Son adet tarihine ve ikinci trimester ultrasonografisine göre gebelik haftası hesaplamaları arasında 10 günden fazla fark olması durumunda beklenen doğum tarihi ikinci trimester ultrasonografisi doğrultusunda yapılmalıdır.
4. İlk trimester ve ikinci trimester ultrasonografileri arasında fark olması durumunda gebelik haftası hesaplaması ilk trimester ultrasonografisine göre yapılmalıdır.
5. Fayda ve zararlarının aileyle birlikte tartışıldıktan sonra 38-41 hafta arasındaki gebelere membran sıvazlama yöntemi alternatifi önerilmektedir.
6. Perinatal mortaliteyi azaltmak açısından 41-42 hafta arasındaki gebelere doğum indüksiyonu önerilmektedir.
7. En azından amniyotik sıvı ölçümü ve NST kullanılarak yapılan antenatal testler 41-42 haftalar arasındaki gebelere önerilmektedir.
8. Tüm obstetri klinikleri lokal kaynaklarına uygun hazırlanan doğum indüksiyonu protokollerine sahip olmalıdır (81).

DOĞUM EYLEMİ İNDÜKSİYONUNUN ZAMANLAMASI

Fetusun, gebeliğin devam etmesiyle risk altına girdiği durumların doğumdan sonra oluşabilecek risklerden daha fazla olduğu durumlarda eylem indüksiyonu yani

doğum önerilir. Yüksek riskli gebeliklerde 38-39. haftalarda bu denge doğum lehine kayma gösterir. Yüksek riskli gebeliklerde vajinal doğumun kontrendike olduğu durumlar dışında doğum eyleminin indüksiyonu planlanırken, gestasyonel yaş ve pulmoner matürite mutlaka değerlendirilmelidir. Yüksek riski olmayan gebelerde ne zaman doğumun önerilebileceği hala tartışma konusudur. Ancak yüksek riskli hastalarda gebeliğin postterm döneme bırakılmaması gerekir, çünkü bu gebelerin doğumlarının 38-39. gebelik haftasında sonlandırılmasının hasta yararına olacağı gösterilmiştir.

Doğum eylemine karar vermede:

- Fetusun antepartum değerlendirilmesi sonuçları
- Serviksin durumu
- Gestasyonel yaş
- Bekleme ile hemen doğum yaptırma konusundaki fayda ve zararların anneye anlatılması sonrasında annenin vereceği karar dikkatle değerlendirilmelidir (37, 38).

Yapılan uygun antenatal takipler ile fetal mortalite ve morbiditenin düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda rutin indüksiyon ile perinatal mortalitenin azalmadığı ancak sezeryan oranının arttığı saptanmıştır (82). Yapılan bir diğer çalışmada, gün aşımı olan gebeler antenatal olarak NST ve ASI'leri ile takip edilmişler ve testlerin anormal olması durumunda veya serviksin indüksiyon için uygun olması durumunda hospitalize edilerek doğum eylemi indüksiyonu yapılmıştır. Bu şekilde takip edilen gebelerin antepartum ölüm oranı 1.12 / 1000 olarak saptanmıştır (83). Amniyotik sıvı miktarı fetal santral sinir sistemindeki değişikliklerden etkilenmez. Oligohidramnios; hipoksi ile uyarılmış refleks sonucu beyin kan akımını korumak amaçlı fetal kan dolaşımının akciğerler, böbrekler ve splanknik sahadan uzaklaştırılması sonucu gelişir (84). Bu nedenle miad aşımı gebelerin izleminde ultrasonografi yardımıyla amniyotik sıvı miktarının takibi non invaziv ve basit uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle değerlidir (85).

Gestasyonel yaş 42 haftayı geçtiğinde perinatal mortalite 4-7/ 1000 düzeyindeyken, 40. haftada bu oran 2-3/ 1000 olarak gerçekleşmektedir. Gebeliğin 43. haftasında perinatal mortalite 40. haftaya oranla dört kat artmakta ve 44. haftada ise 5-6 katna çıkmaktadır (86, 87). Benzer şekilde fetal morbidite de 42. gebelik

haftasından sonra belirgin olarak artmaktadır. Miad aşımı fetuslar makrozomiye bağlı olarak ortaya çıkabilecek; doğum eyleminin uzaması, sefalopelvik uyumsuzluk ve nörolojik sekellerle sonuçlanan omuz distosisine daha fazla maruz kalırlar. Dahası, postterm gebeliklerde uteroplasental yetmezliğe sekonder oluşan kronik intrauterin gelişme geriliğine sekonder olarak ‘fetal dismatürite sendromu’ %20-30 oranında görülmektedir. Bu bulgular doğrultusunda postmatür gebeliklerde yapılacak basit bir ultrasonografi ile birçok problemin önüne geçilebilir (88).

Günümüzde düşük riskli grupta yer alan postterm gebeliklerin ne zaman ve ne şekilde sonlandırılması ile ilgili oluşmuş bir fikir birliği yoktur. Ancak, hastayı bilgilendirip tartışarak, gestasyonel yaşa fetal iyilik haline, amniyotik sıvı hacmine, serviksin olgunluğuna ve açıklığına bakarak 41-43. haftada doğum eyleminin indüksiyonu yapılabilir. Bu noktada, oluşabilecek medikolegal problemlerin kaygısı ülkemizde de giderek artmakta olup, doğum hekimini 41. haftadan fazla beklememeye ve hatta operatif doğuma doğru itmektedir. Günaşımı olgusuna müdahale etmeden önce pelvik muayene yapılarak vajinal doğuma engel bir bulgu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bundan sonraki aşama ise servikal olgunluğun BİSHOP skoru ile değerlendirilmesidir.

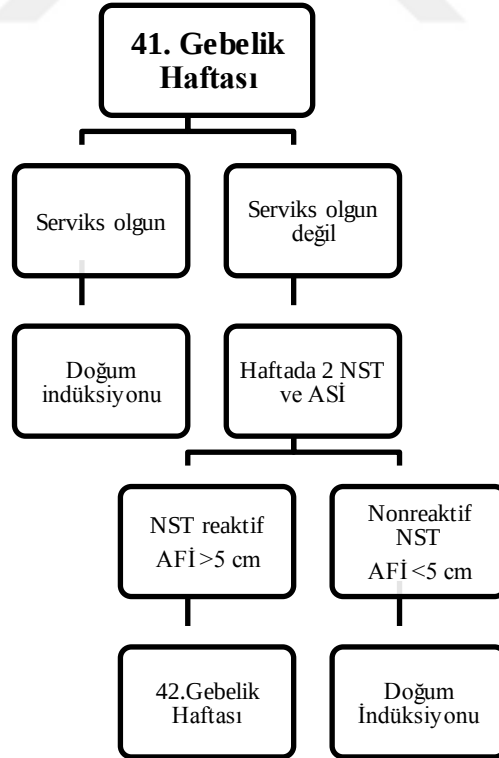
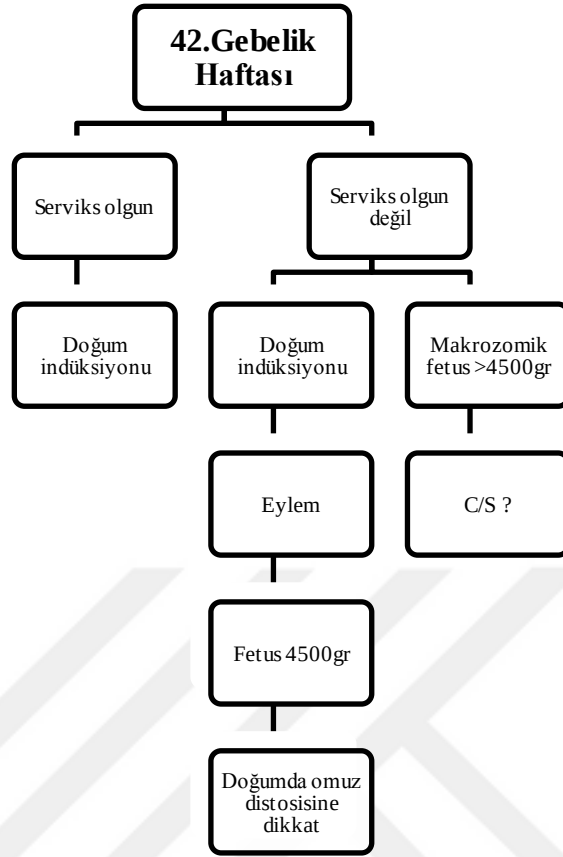
Tablo 1: BİSHOP Skoru Parametreleri

Servikal Faktör	0	1	2	3
Dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	80-100
Seviye	-3	-2	-2,0	+1,+2
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	
Pozisyon	Posterior	Orta	Anterior	

Bu skora sisteminin esas amacı ultrasonografinin olmadığı dönemlerde iyatrojenik prematüriteyi önlemektir. Fakat daha sonra termdeki gebelerde indüksiyon başarısını öngörmeye kullanılmaya başlandı. Servikal skor sekizi geçince indüksiyona bağlı vajinal doğum insidansı spontan doğuma yakındır. Çalışmalara dayanarak, ACOG altının üstündeki Bishop skorlarının aynı sonucu verdiğini bu yüzden servikal olgunlaşmayı gösterdiğini belirtmiştir (89). Servikal dilatasyonu

tespit etmede ultrasonografinin dijital muayeneye üstünlüğünün araştırıldığı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (90).





DOĞUM EYLEMİ İNDÜKSİYONU

Spontan doğum eylemi beklenmeden herhangi bir mekanik işlem ya da farmakolojik ajanlar yardımıyla uterus kasılmalarının uyarılmasına doğum indüksiyonu denmektedir. Serviksin yumuşaması, silinmesi ve açılması başarılı bir vajinal doğum için gereklidir. Serviksin uygun olmadığı durumlarda doğumun uyarılması genellikle zor ve uzun sürmekte, operatif doğum ve sezeryan oranı artmaktadır. Bu da anne ve bebek açısından mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Anne ve bebek hayatını tehdit eden risk faktörlerinin varlığında, kendiliğinden olan doğum kontraksiyonları beklenmeden, doğumun uyarılması sık kullanılan uygulamalardır. İndüksiyon, uzun ve takibi güç bir süreç olmakla beraber anne ve fetus açısından olumsuzluklara yol açabilir. Daha indüksiyon işleminin başında doğurtulması düşünülen gebenin vajinal doğum şansının ne kadar olabileceğini tahmin etmek oldukça güçtür (91, 92).

ACOG'un bildirdiği doğum indüksiyonun kesin kontrendikasyonları şunlardır:

- Klasik uterin insizyon
- Aktif genital herpes enfeksiyonu
- Plasenta previa
- Vasa previa
- Bazı fetal malprezentasyonlar (transvers situs gibi)

ACOG'un bildirdiği doğum indüksiyonun rölatif kontrendikasyonları ise şunlardır:

- Çoğul gebelik
- Maternal ciddi kardiyak hastalıklar
- Grand multiparite
- Makat prezentasyon
- Acil doğum gerektirmeyen bazı anormal fetal kalp hızı paternleri
- Alt uterin segment kesisi (93).

Doğum indüksiyonu, gebelikte çeşitli nedenlerle olguların %20'sine uygulanmakta ve indüksiyon uygulanan olguların yaklaşık %20'sine sezeryan gerekmektedir (94). Doğum indüksiyonu endikasyonları arasında en sık görülen

neden miad aşımıdır ve doğum indüksiyonunun spontan takip ile karşılaştırıldığı birçok çalışmada perinatal mortaliteyi belirgin olarak azalttığı bilinmektedir (95).

Doğum indüksiyonu yöntemleri mekanik ve farmakolojik olmak üzere 2 ana başlık altında özetlenebilir.

Mekanik yöntemler;

- Fetal membranların sıyırılması
- Balon kateter
- Amniotomi veya artifisyel membranların rüptürü veya ekstraamniotik salin infüzyonu
- Higrometrik dilatörler (Laminaria japonika)

Farmakolojik yöntemler;

- Prostaglandinler
- Relaksin
- Mifepriston (RU_486)
- Oksitosin
- Hyaluronidaz

Doğum indüksiyonu için önerilen birçok teknik veya ilaç geliştirilmişse de ne yazık ki önerilen tek tip bir yöntem yoktur. Çünkü her yöntem kendi içerisinde olumlu ve olumsuz faktörleri bir arada içermektedir (96).

Servikal olgunlaşma kollajen parçalanması veya çeşitli glikozaminoglikanların miktarındaki değişiklikler sonucu meydana gelir. Kollajenin parçalanması, total servikal proteinin kollajen fraksiyonundaki progresif azalmasına yol açar (97). Fibroblast aktivitesinin değişimine bağlı glikozaminoglikanların artışı uterus kontraksiyonlarını etkilemeden servikal yumuşamaya neden olur (98).

Parmakla Genişletme ve Zarların Sıyırılması

İnternal ostan içeriye bir veya iki parmak sokularak olabildiğince yukarıya ulaşılır, 360 derece çevrilir ve koryonik zarlar alt uterin segmentten ayrılır. Bu işlem, sıyırılan membran miktarı ile orantılı olarak maternal dolaşımda prostaglandin artışına yol açar (99).

Balon Kateter

Serviksin membranların sıyrılmasına izin vermeyecek ölçüde kapalı olduğu durumlarda, internal osun üzerine balon kateter uygulaması bir seçenek olabilir. Kademeli servikal dilatasyon yavaş uygulandığından, gebeye verilen rahatsızlık duygusu da azdır. Enfeksiyon riski ile ilgili kuşkulular nedeni ile popülaritesini kaybetse de deneyimli ellerde güvenli bir yöntem olduğu kabul edilir.

Genellikle 25-50 mililitrelik balonu olan foley sonda internal osun içeri sokularak şişirilir ve balon internal os düzeyine çekilip bacağın iç yüzüne bantlanır. Bu işlem sıklıkla 8-12 saatlik sürede servikal olgunlaşmayı başlatmada yeterlidir (100).

Amniyotomi veya Artifisyal Membran Ruptürü

Gebelerde travayı başlatmak için uygulanan başarılı bir yöntemdir. Amniyotomi ile doğum arasındaki süre uzadığı takdirde koryoamnionit ve fetal enfeksiyon tehlikesi vardır. Bu nedenle genellikle oksitosin infüzyonu ile birlikte uygulanır.

Higrometrik Dilatörler

Higrometrik servikal dilatörler ile servikal dilatasyonun başlatılmasının gebeliğin terminasyonundan önceki etkinliği uzun süredir kabul edilmektedir. Yaşayabilir bir gebeliğin doğum eylemi indüksiyonu için higrometrik dilatörler ile olgunlaşmamış servikte gelişme sağlanması ile ilgili elimizde henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (101).

Prostaglandinler

Prostanoidler yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Siklopentan halkasının yapısına göre A,B,C,D,E,F diye gruplara ayrılır. Prostaglandin E,F ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksit ara ürünlerden oluşurlar ve bunlara primer prostaglandinler denir. Prostaglandin A,B,C'ler PGE₂'den türerler ancak biyolojik önemleri yoktur (102).

Prostaglandin E2

Spontan doğum eylemi sırasında, PGE2 doğum ile ilişkili fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Hem serviksin dilatasyonu ve yumuşamasının hem de uterus kasılmalarının önemli mediatörüdür. Serviks düz kasını gevşettiğine ve servikal kollajen lifleri içerisindeki GAG'ların üretiminde artışı uyardığına inanılmaktadır (103).

1992 yılında FDA indüksiyon endikasyonu olan durumlarda servikal olgunlaşma için PGE2 jelin kullanımını onaylamıştır. Jel 2.5 mL'lik ambalajlarda 0.5 mg dinoprostone içermek üzere piyasaya sunulmuştur. 1995 yılında ise 10 mg dinoprostone içeren vajinal ovul kullanımı onaylanmıştır. Ovül vajen içerisine konulduktan sonra şişer, yumuşar ve esnek hale gelir. Yaklaşık 3,5-4 mg PGE2 toplam on iki saat boyunca sabit bir hızda salınmaktadır. Preperat, ovulün doğum eylemi başlangıcında veya membranların rüptüründe veya maternal ve fetal advers olay durumlarında çıkartılmasını sağlamak amacıyla, bir geri çekme bandı takılı şekilde, poliesterden yapılmış tek parça örgülü keseden oluşan bir geri çekme sistemi ile kullanılmaktadır (104).

Araştırmacıların çoğu PGE2'ye ilişkin hiçbir yan etki bildirmediği halde ender olarak bulantı, kusma, ishal, ateş, titreme görülebilir. Yüksek doz uygulanması halinde %1 oranında uterin hiperstimülasyon oluşturabileceği öne sürülmüştür. Uterin hiperstimülasyon, bebek kalp hızı anormallikleri, uzamış ve sık uterus kasılmaları ile ilişkilidir ve genellikle ilk yarım saat içinde gözlenir. Bu durumda oksijen tedavisi, damar içi sıvı verilmesi, damar içi ya da subkutan β 2 adrenerjik tokolitik ilaçlar ile tedavi edilebilir. Ender olarak sezeryan operasyonu gerekebilir (105).

Prostaglandin E1

Misoprostol sentetik bir PGE1 analogudur. Hem servikal olgunlaşmayı sağlayıcı hem de uterin kasılmaları başlatıcı etkisi vardır. Doğum indüksiyonu amacıyla ilk kez 1987 yılında Brezilya'da kullanılmıştır (106).

PGE1'in vajinal kullanımının oral kullanıma oranla daha kısa sürede doğumu gerçekleştirdiği ancak taşisistol ve fetal kalp hızı anormalliklerinin daha sık

gözlendiği bildirilmektedir. İlaça bağlı taşisistol ve hiperstimülasyon gibi istenmeyen yan etkiler doz ile ilişkili görünmektedir. Hangi doz ve uygulama şeklinin en etkin ve güvenilir olduğu net ortaya konamamıştır. Güncel yayınlarda doğum indüksiyonu için uygulanan doz rejimleri intravajinal, intraservikal ve oral (sırasıyla 25 µgr, 50 µgr ve 100 µgr) uygulamalar şeklindedir (107, 108).

Prostaglandin F2

Doğum indüksiyonu amaçlı intravenöz olarak kullanılmıştır. Uterin hiperstimülasyon ve maternal yan etkiler sık görülmektedir. Terapötik aralığının dar olması nedeniyle kullanımı bırakılmıştır (109).

Relaksin

Relaksin insülin benzeri bir peptid hormondur ve primer olarak korpus luteumda yapılır.

Özellikle ilk trimesterde uterin aktiviteyi bloke etmede ve gebelik boyunca myometriyumun sessiz kalmasını sağlamada progesteron ile sinerjistik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımı da bloke edebilir. Özellikle travayla birlikte, servikal olgunlaşmayı artırır ve gap junction permeabilitesinin ayarlanmasına yardım eder.

İki mg relaksin içeren jelin vajinal ya da intraservikal kullanımı sonrası %80 olguda servikal olgunlaşma gerçekleşir. Doğumun ortalama süresinin ve analjezik gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda maternal ve fetal morbiditede artış görülmemiştir (110).

Mifepriston (RU-486)

Hem glukokortikoid hem de progesteron reseptör antagonistidir. Planlanmış indüksiyon öncesi iki gün boyunca günde 200 mg intravajinal mifepriston servikal maturasyon ile dilatasyona yol açar. Uterin kontraksiyonları artırarak oksitosin ihtiyacını azaltır. Henüz klinik kullanımı yoktur (111).

Oksitosin

En geniş deneyime sahip uterotonik ajan oksitosindir. Hipofiz arka lop ekstrelerinden hazırlanan sentetik oksitosinin 2-5-10 Ünitelik ampulleri bulunmaktadır. Çok yaygın kullanılmakla birlikte maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle dikkatli kullanımı gerekmektedir. Doğum eyleminin güçlendirilmesi ve devamında etkili olan oksitosinin dilue solusyonlarının damar içi uygulanması doğru uyarımın en etkili yöntemidir. Oksitosin uterus motilitesinin var olan ritmik paternini artırır, bu etki terme doğru yaklaştıkça artar ve son trimesterde en belirgin hale gelir. Doz bireye göre ayarlanmalıdır. Oksitosin uygulanması biyolojik bir ölçüdür, her olgu için olanaklı olan en düşük etkili doz hesaplanmalıdır (112).

Bishop skoru 4 veya altında olduğunda başarısız indüksiyon olasılığı yüksektir. Bu durumda öncelikle servikal olgunlaşma sağlanmalıdır. Günümüzde bu amaçla en sık tercih edilen yöntem vajinal yoldan uygulanan PGE2 preparatlarıdır. PGE2 veya amniyotomiye oksitosin eklenmesiyle 24 saat içerisinde doğum oranı %95'ten fazladır. PGE2 kullanıldığında nullipların %66'sı, multiparların %82'sinde oksitosine gerek kalmaz (113).

İndüksiyon öncesi serviksin durumu, fetal iyilik hali, fetal akciğer maturasyonu, gebelik haftası ve maternal durum dikkatle gözden geçirilmelidir. Başlangıç dozları, artırma aralıkları, miktarı ve maksimum hızları farklı olan birçok protokol kullanılmıştır. Genel olarak iki yaklaşım vardır:

- 1- Fizyolojik doz
- 2- Farmakolojik doz

Fizyolojik dozu savunanlar endojen oksitosin salınımının fizyolojik salınım paternini taklit ederler. İnfüzyon hızı 2-4 mU/ dk ile elde edilen plazma düzeyi maternal ve fetal olumsuz etkileri minimumda tutmak açısından avantajlıdır. Farmakolojik dozda ise, yüksek dozlar kullanılarak güçlü kasılmalar elde edilir. Bu sayede eylem ve doğum süresi kısalır. Literatür gözden geçirildiğinde, kullanılan başlangıç dozlarının 0.5 mU/dk ile 7 mU/dk arasında, doz aralığının 15-60 dakika arasında, maksimum infüzyon hızının da 16-42 mU/dk arasında değiştiği görülmektedir (114).

Oksitosinin 15-20 dakikada bir artırımına ilişkin uygulama protokolleri, in vitro farmakolojik incelemelere ve oksitosinin yarı ömrünü saptamada kullanılan ayrıntılara dayalıydı. Son zamanlarda yapılan daha ayrıntılı ve teknik aşamalı in vivo çalışmalara göre oksitosinin plazmada sabit düzey yoğunluklarına gelebilmesi ve maksimum yanıtı yol açabilmesi için gereken süre, infüzyon başlangıcından veya değiştirilmesinden sonra 30-60 dakikadır. Bundan çıkan sonuca göre oksitosinin in vivo yarı ömrü 10-15 dakikadır. Sabit plazma düzeyine ulaşılması için gereken süre ise 40 dakikadır (115).

Oksitosin dozunun daha kısa sürelerle artırılması halinde hiperstimülasyon ve fetal distress sıklığının artması beklenir. Doz artırımının aritmetik ya da geometrik olması da tartışma konusudur. Aritmetik yol artırım yan etkileri azaltırken, geometrik arttırış uygun plazma konsantrasyonuna daha kısa zamanda ulaşılması ile ilişkilidir (116).

Doğum eyleminin aktif yönlendirilmesinin savunucuları, oksitosin kullanırken kılavuz olarak saatte 1 cm açılma hızını kıstas alırlar. Her şeye karşın, belli bir oksitosin dozunda alınan fetal yanıt, dozu ayarlama uterus aktivitesi ve servikal açılma hızından daha önemlidir. Genel eğilim, fizyolojik yaklaşımı kullanma yönündedir. Böylece hiperstimülasyondan kaçınılarak yeterli kontraksiyonlar elde edilir ve fetal distress riski azalır. Her ne kadar oksitosinin terapötik indeksi geniş olsa da minimum etkili doz tercih edilmelidir. Bunun sebebi kullanıma ilişkin risklerin çoğunun doza bağımlı olmasındandır (116).

Tablo 2: Oksitosin İnfüzyon Protokolleri

Yazar	Başlangıç (mU/dk)	Artış (mU/dk)	Arttırma süresi (dk)
Seitchik ve ark.	0.5-1	1-2	40-60
Hauth ve ark.	1 veya 2	1	15
ACOG Practice Bulletin No:10	2	2	20

Oksitosin indüksiyonu 1000 ml serum fizyolojik veya laktatlı ringer solusyonuna 10 Ü oksitosin konularak, kontrollü salınım sağlayan setlerle gerçekleştirilir. Doz yeterli kasılmalara erişene kadar yükseltilir ve 20 mU/dk.'dan fazlası genellikle gerekmez. Aktif eylemde uterusun fazla uyarılmamasına dikkat

etmek gerekir. Bazıları oksitosin infüzyonuna eylemin aktif fazının başlaması ile son verirler. Olanaklı ise, aktif faza geçildikten sonra amniyotomi yapılarak internal monitorizasyon sağlanmalıdır. Bu şekilde fetal durum ve uterus kasılmaları hakkında en doğru bilgiye ulaşılır (113).

Oksitosin kullanımına ilişkin risklerin çoğu doza bağımlıdır. Miad öncesi uterus, oksitosine daha az duyarlı olduğu için daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Komplikasyon riskini azaltmak için oksitosin dilue edilerek ve hiperstimülasyondan kaçınarak dikkatli bir şekilde verilmelidir (116).

Oksitosin ile ilgili komplikasyonlar; su intoksikasyonu, konvülsiyonlar, koma, uterin hiperstimülasyon, uterus rüptürü, ablatio plasenta, partus precipitatus, fetal distres, başarısız indüksiyona bağlı sezeryan ve neonatal hiperbilirubinemidir. Uterus rüptürü çok nadirdir. Grandmultiparlarda, fetal malprezentasyonda veya uterusun aşırı gergin olduğu durumlarda risk artışı vardır. Alt uterin segment transvers insizyonla sezeryan geçirmiş gebelerde kullanılabileceği gösterilmiştir (114).

Hyaluronidaz

Sığır testisinden elde edilen lokal bir enzimdir. Glukronik asit ve glukozamin arasındaki zinciri hidrolize ederek geçici olarak hücresel yapının viskozitesini azaltır. Bu sayede serviks bağlayıcı bileşeni olan kollajen depolimerize olarak serviks yumuşar ve efasmanı artmaya başlar. Ancak klinik kullanıma henüz girmemiştir (117).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2012 ve Ocak 2013 tarihleri arasında Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastane'sinde gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla kliniğimize başvuran 36-37 haftalık nullipar gebeler araştırmaya dahil edilmişlerdir.

Hasta grubunun araştırmaya alınma kriterleri:

- 36-37 haftalık gebeliği olan
- Araştırmayı kabul ettiğine dair onayı bulunan
- Nulliparite
- Canlı fetus
- Baş prezentasyon
- Plasenta previa, preeklamsi, IUGR, fetal anomali gibi diğer komplikasyonların eşlik etmemesi
- Amniotik sıvının yeterliliği

Hasta grubunun araştırmaya alınmama kriterleri:

- Multipar gebeler
- Eklampsi veya preeklamsi tanısı olan gebeler
- Erken membran rüptürü
- Koryoamniyonit
- Plasenta yerleşim anomali saptananlar
- Oligohidramnios ve polihidramnios saptanan gebeler

- Intrauterin gelişim geriliği olanlar
- Vücudun herhangi bir yerinde saptanmış enfeksiyonu olan hastalar
- Kollajen doku hastalığı olanlar
- Servikal operasyon öyküsü olanlar
- Malprezentasyon saptananlar
- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Araştırma için Hastane Etik Kurul onayı alınmıştır. Katılımcılar, araştırmaya dahil edilmeden önce araştırma ile ilgili bilgilendirilip, katılmayı kabul eden her hastanın onamı alınmıştır.

Araştırma grupları ve araştırma akışı

Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri, mevcut hastalıkları, alışkanlıkları ve kullandıkları ilaçlar belirlendi. Antenatal takibi süresince fetal ve maternal anormallik saptanmamış olan 36-37 haftalık primipar tekil gebeliği olan hastalar poliklinik şartlarında muayene edilerek çalışmaya dahil edildi. Gebelik haftası, son adet tarihine ek olarak bakılan eski ultrason kayıtları ile de teyit edilerek kesin gebelik haftası hesaplandı. Hastaların rutin ultrasonografi kontrolüne servikal uzunluk ölçümü eklendi. Hastalar gerekli sıklıkla takibe çağrılarak doğuma dek takip edildi. Hastaların doğum anındaki gebelik haftası ve doğum şekli kayıtları tutuldu.

Servikal uzunluk ölçümü

Muayene öncesi mesanelerini boşaltan gebeler dorsal litotomi pozisyonunda jinekolojik muayene masasına alındı. Transvajinal ultrason probu nazik bir şekilde internal servikal os, eksternal servikal os, endoservikal kanalı içeren sagittal plan elde edilecek şekilde anterior fornikse yerleştirildi. Görüntü ekranının en az %75'ini dolduracak şekilde ayarlandıktan sonra internal ve eksternal servikal os arasındaki noktalar çizgisel biçimde ölçüldü. Ard arda yapılan üç ölçümden en kısa olanı esas alındı.



Şekil 1: Servikal Uzunluk Ölçümü

BULGULAR

Çalışma Kasım 2012 ve Ocak 2013 tarihleri arasında Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde 75 gebe ile yapılmıştır. Olguların yaşları 17 ile 35 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 26.95 ± 4.45 yıldır.

Tablo 3: Parametrelerin Dağılımı

		Min-Max	Ort $\pm$ SD
Yaş (Yıl)		17.00-35.00	26.95 $\pm$ 4.45
Servikal Uzunluk (mm)		4.00-47.00	30.24 $\pm$ 9.09
Doğum Haftası (hafta)		37.57-41.86	40.31 $\pm$ 1.15
		N	%
Doğum Haftası	< 41 Hafta (Normal)	43	5.3
	$\geq$ 41 Hafta (Miad Aşımı)	32	42.7
Doğum Şekli	NSD	46	61.3
	C/S	29	38.7
İndüksiyon	Var	35	46.7
	Yok	40	53.3

Olguların servikal uzunlukları 4 ile 47 mm arasında değişmekte olup, ortalama 30.24 ± 9.09 mm'dir.

Olguların doğum haftaları 37.57 ile 41.86 arasında değişmekte olup, ortalama 40.31 ± 1.14 haftadır. Doğum haftası 41 haftanın altında olan 43 (%57.3) olgu bulunurken, doğum haftası 41 hafta ve üzerinde olup miad aşımı kabul edilen 32 (%42.7) olgu bulunmaktadır.

Doğum şekilleri incelendiğinde ise olguların %61.3'ü (n=46) normal spontan doğum, %38.7'si (n=29) sezaryen ile doğum yapmıştır.

Olguların %46.7'sinde (n=35) indüksiyon ihtiyacı görülürken, %53.3'ünde (n=40) indüksiyon ihtiyacı görülmemiştir.

DOĞUM HAFTASINA GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 4: Doğum Haftasına Göre Yaş Değerlendirmeleri

		Yaş (Yıl)		^a p
		Ort	SD	
Doğum Haftası	Normal (n=43)	26.53	5.02	0.333
	Miad Aşımı (n=32)	27.50	3.56	

^aStudent t Test

Doğumu miadında olan 43 olgunun yaş ortalaması 26.53 ± 5.02 yıl, miad aşımı olan 32 olgunun yaş ortalaması ise 27.50 ± 3.56 yıldır. Buna göre doğum zamanına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 5: Doğum Haftasına Göre İndüksiyon Değerlendirmeleri

		Doğum Haftası		^a p
		Normal (n=43)	Miad Aşımı (n=32)	
		n (%)	n (%)	
İndüksiyon	Yok	26 (%60.5)	14 (%43.8)	0.230
	Var	17 (%39.5)	18 (%56.3)	

^aYates Continuity Correction Test

Doğumu miadında olan olguların %39.5'inde (n=17) indüksiyon uygulanmışken, miad aşımı olan olguların %56.3'ünde (n=18) indüksiyon uygulanmıştır. Buna göre doğum zamanına göre olgularda indüksiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

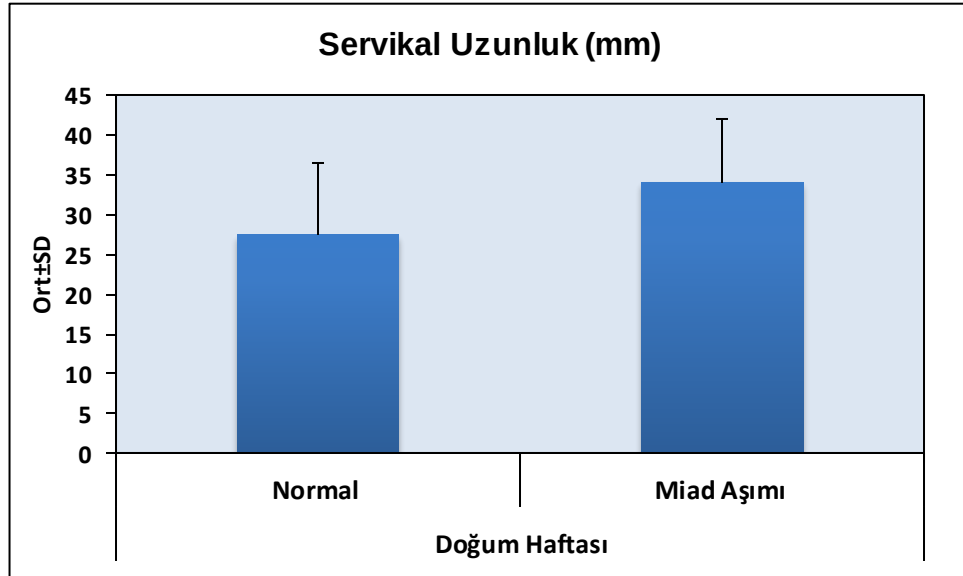
Tablo 6: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunluk Değerlendirmeleri

		Servikal Uzunluk (mm)		^a p
		Ort	SD	
Doğum Haftası	Normal (n=43)	27.42	8.95	0.001**
	Miad Aşımı (n=32)	34.03	7.92	

^aStudent t test

** $p<0.01$

Doğumu miadında olan olguların servikal uzunlukları ortalaması 27.42 ± 8.95 mm, miad aşımı olan olguların ise ortalaması 34.03 ± 7.92 mm'dir. Buna göre doğum haftasına göre olguların servikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$). Miad aşımı doğum görülen olguların servikal uzunlukları miadında doğum görülen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 2: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunlukların Değişimi

Bu anlamlılıktan yola çıkarak servikal uzunluk için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Doğum haftasına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 7: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Tanı Tarama Testleri

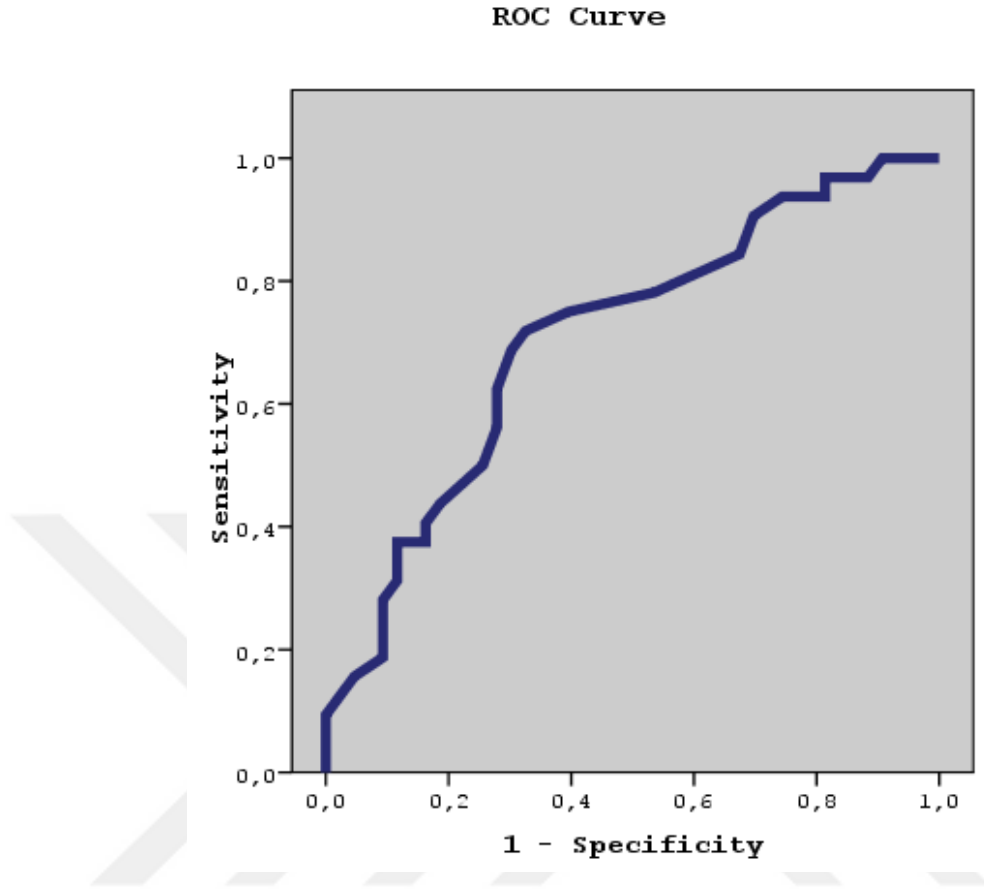
Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim Değeri	Negatif Kestirim Değeri
≥ 26	84.38	32.56	48.21	73.68
≥ 27	81.25	39.53	50.00	73.91
≥ 28	78.13	46.51	52.08	74.07
≥ 29	75.00	60.47	58.54	76.47
≥ 30	71.88	67.44	62.16	76.32
≥ 31	68.75	69.77	62.86	75.00

Doğum haftasına göre en iyi kesme değeri servikal uzunluk için 30 mm olarak saptanmıştır. Servikal uzunluk düzeyinin 30 kesme değeri için; duyarlılık %71.88; özgüllük %67.44; pozitif kestirim değeri 62.16 ve negatif kestirim değeri 76.32'dir.

Tablo 8: Area Under Curve

Area Under the Curve				
Servikal Uzunluk				
Area	Std. Error(a)	P	95% Confidence Interval	
			Upper	Lower
0.708	0.061	0.002	0.590	0.827

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %70.8 standart hatası %6.1 olarak saptanmıştır.



Şekil 3: Doğum Haftasına Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Roc Eğrisi

Tablo 9: Doğum Haftası ile Servikal Uzunluk (Kesme Değeri 30 mm) İlişkisi

		Servikal Uzunluk				<i>P</i>
		< 30 mm		≥ 30 mm		
		N	%	n	%	
Doğum Haftası	Normal (n=43)	29	67.4	14	32.6	0.002**
	Miad Aşımı (n=32)	9	28.1	23	71.9	

Yates Continuity Correction

****p<0.01**

Doğum haftası ile servikal uzunluğun 30 mm kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.01$). Doğum haftası için ODDS

oranı 2.017 (%95 CI: 1.287-3.161) olarak saptanmış olup; servikal uzunluğu 30 mm ve üzeri olan olgularda miad aşımı görülme riski 2 kat fazladır diyebiliriz.

İNDÜKSİYONA GÖRE DEĞERLENDİRMELER

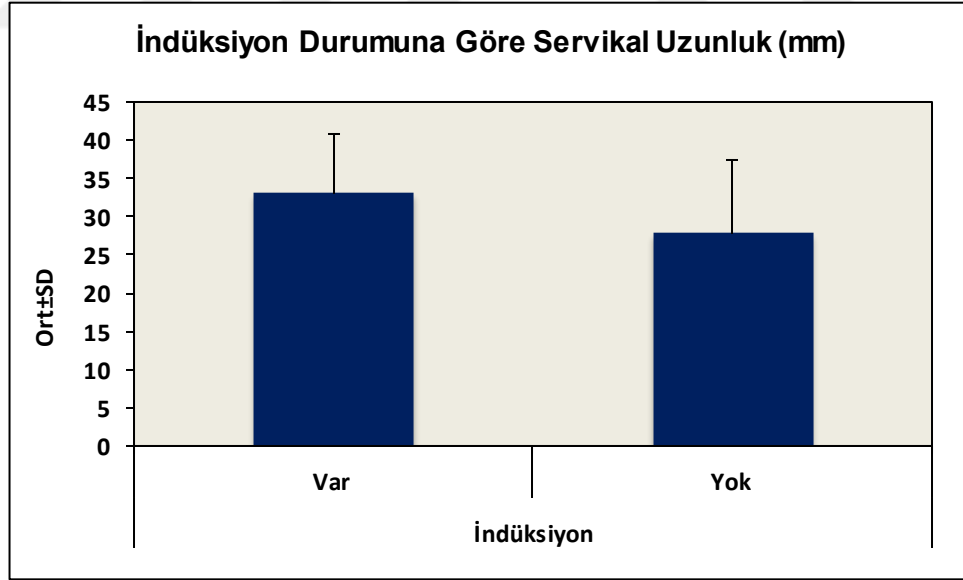
Tablo 10: İndüksiyona Göre Servikal Uzunluk Değerlendirmeleri

		Servikal Uzunluk (mm)		^a p
		Ort	SD	
İndüksiyon	Var (n=35)	33.06	7.66	0.011*
	Yok (n=40)	27.78	9.60	

^aStudent t test

*p<0.05

İndüksiyon görülen olguların servikal uzunlukları ortalaması 33.06±7.66 mm iken, indüksiyon görülmeyen olguların ortalaması 27.78±9.60 mm'dir. Buna göre indüksiyon ihtiyacına göre olguların servikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). İndüksiyon gören olguların servikal uzunlukları indüksiyon görmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 4: İndüksiyon Görülme Durumuna Göre Servikal Uzunluk (mm) Değişimi

Bu anlamlılıktan yola çıkarak Servikal uzunluk için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. İndüksiyon durumuna göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 11: İndüksiyon Görülme Durumuna göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Tanı Tarama Testleri

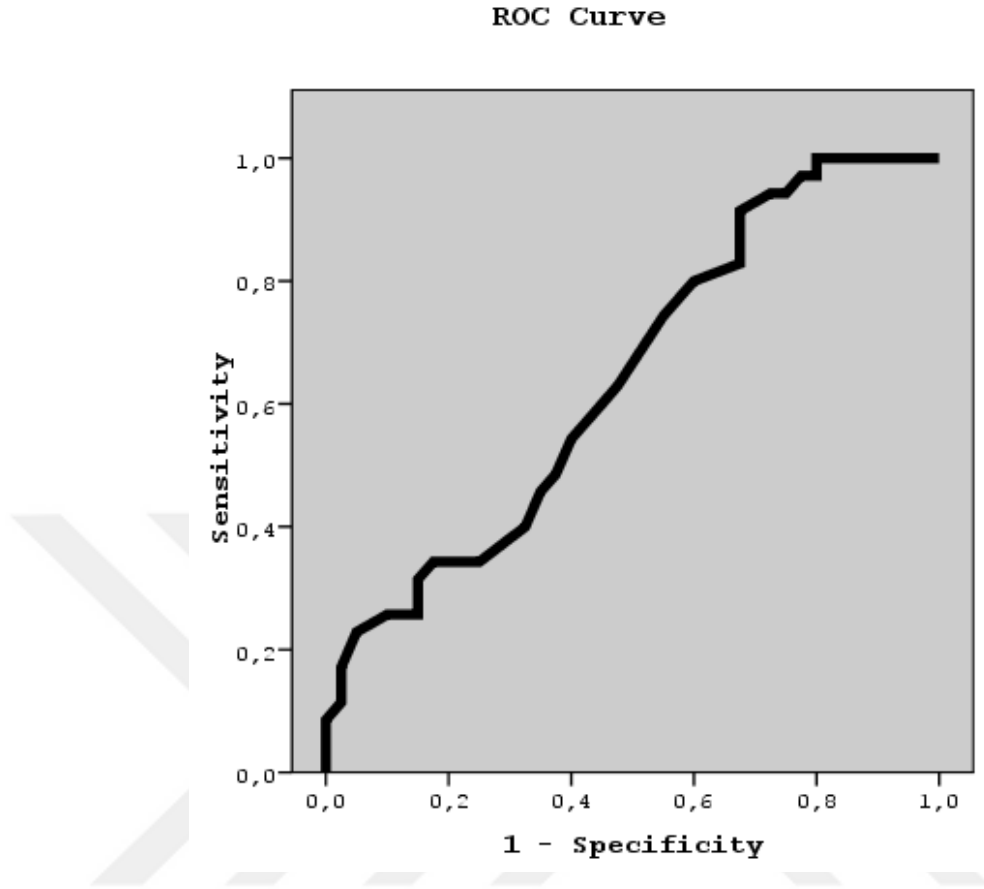
Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim Değeri	Negatif Kestirim Değeri
≥ 26	82.86	32.50	51.79	68.42
≥ 27	80.00	40,00	53.85	69.57
≥ 28	74.29	45,00	54.17	66.67
≥ 29	62.86	52,50	53.66	61.76
≥ 30	57.14	57,50	54.05	60.53
≥ 31	54.29	60,00	54.29	60.00
≥ 32	48.57	62,50	53.13	58.14

İndüksiyon görülme durumuna göre en iyi kesme değeri servikal uzunluk için 28 mm olarak saptanmıştır. Servikal uzunluk düzeyinin 28 kesme değeri için; duyarlılık %74.29; özgüllük %45.00; pozitif kestirim değeri 54.17 ve negatif kestirim değeri 66.67'dir.

Tablo 12: Area Under Curve

Area Under the Curve				
Servikal Uzunluk				
Area	Std. Error(a)	P	95% Confidence Interval	
			Upper	Lower
0.643	0.063	0.034	0.519	0.767

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %64.3 standart hatası %6.3 olarak saptanmıştır.



Şekil 5: İndüksiyona Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Roc Eğrisi

Tablo 13: İndüksiyon ile Servikal Uzunluk (Kesme Değeri 28 mm) İlişkisi

		Servikal Uzunluk				<i>P</i>
		< 28 mm		≥ 28 mm		
		n	%	n	%	
İndüksiyon	Yok (n=40)	18	45.0	22	55.0	0.135
	Var (n=35)	9	25.7	26	74.3	

Yates Continuity Correction

İndüksiyon ihtiyacı ile servikal uzunluğun 28 mm kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

DOĞUM ŞEKİLLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

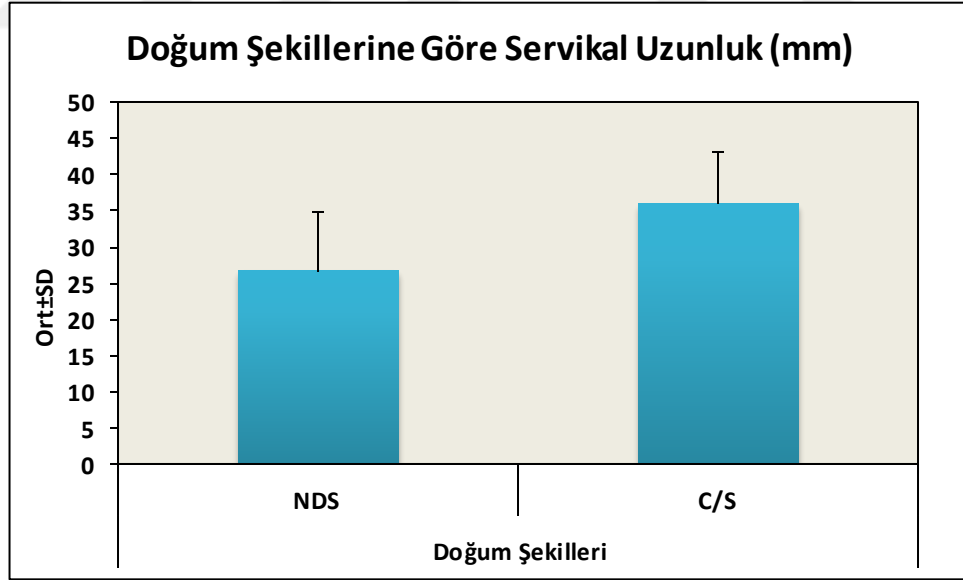
Tablo 14: Doğum Şekillerine Göre Servikal Uzunluk Değerlendirmeleri

		Servikal Uzunluk (mm)		^a p
		Ort	SD	
Doğum Şekilleri	NDS (n=46)	26.67	8.30	0.001**
	C/S (n=29)	35.90	7.31	

^aStudent t test

**p<0.01

Normal doğum görülen olguların servikal uzunlukları ortalaması 26.67±8.30 mm iken, sezaryen ile doğum görülen olguların servikal uzunlukları ortalaması ise 35.90±7.31 mm'dir. Buna göre doğum şekillerine göre olguların servikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.01). Sezaryen doğum görülen olguların servikal uzunlukları, normal doğum görülenlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.



Şekil 6: İndüksiyon Görülme Durumuna Göre Servikal Uzunluk (mm) Değişimi

Bu anlamlılıktan yola çıkarak servikal uzunluk için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Doğum şekillerine göre cut off noktası ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 15: Doğum Şekillerine göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Tanı Tarama Testleri

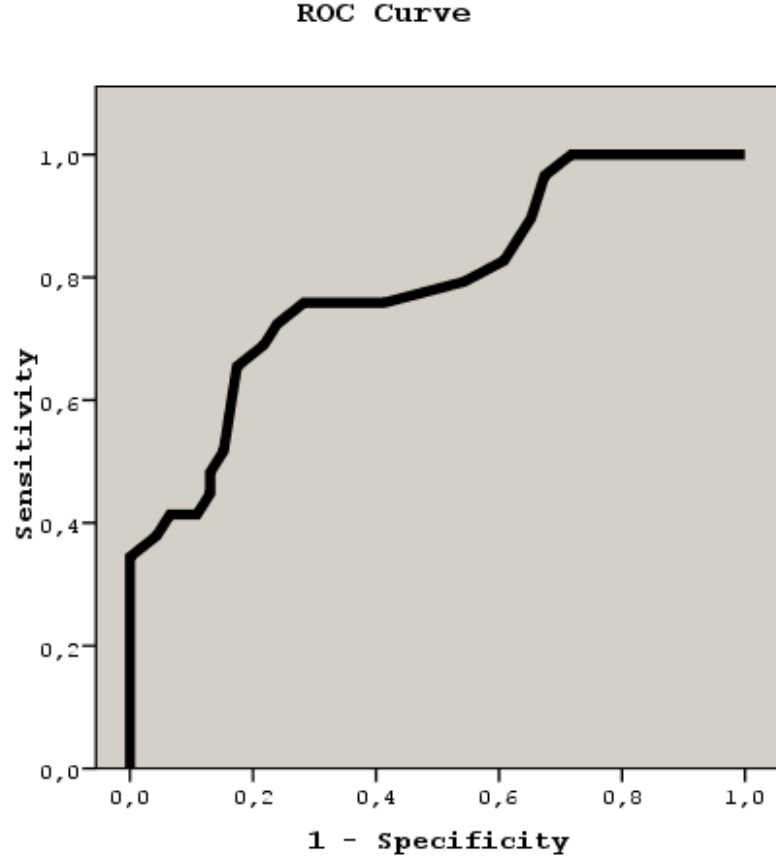
Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim Değeri	Negatif Kestirim Değeri
≥ 26	89.66	34.78	46.43	84.21
≥ 27	82.76	39.13	46.15	78.26
≥ 28	79.31	45.65	47.92	77.78
≥ 29	75.86	58.70	53.66	79.41
≥ 30	75.86	67.39	59.46	81.58
≥ 31	75.86	71.74	62.86	82.50
≥ 32	72.41	76.09	65.63	81.40
≥ 33	68.97	78.26	66.67	80.00
≥ 34	65.52	82.61	70.37	79.17

Doğum şekillerine göre en iyi kesme değeri servikal uzunluğu 31 mm olarak saptanmıştır. servikal uzunluk düzeyinin 31 kesme değeri için; duyarlılık %75.86; özgüllük %71.74; pozitif kestirim değeri 62.86 ve negatif kestirim değeri 82.50'dir.

Tablo 16: Area Under Curve

Area Under the Curve				
Servikal Uzunluk				
Area	Std. Error(a)	P	95% Confidence Interval	
			Upper	Lower
0.788	0.054	0.001	0.681	0.895

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %78.8 standart hatası %5.4 olarak saptanmıştır.



Şekil 7: Doğum Şekillerine Göre Servikal Uzunluk Ölçümüne İlişkin Roc Eğrisi

Tablo 17: Doğum Şekli ile Servikal Uzunluk (Kesme Değeri 31 mm) İlişkisi

		Servikal Uzunluk				<i>p</i>
		< 31 mm		≥ 31 mm		
		n	%	n	%	
Doğum Şekilleri	NSD	33	71.7	13	28.3	0.001**
	C/S	7	24.1	22	72.9	

Yates Continuity Correction

**** $p < 0.01$**

Doğum şekilleri ile servikal uzunluğun 31 mm kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.01$). Doğum şekilleri için ODDS oranı 2.221 (%95 CI: 1,411-3,497) olarak saptanmış olup; servikal uzunluğu 31 mm ve üzeri olan olgularda sezaryen doğum riski 2.221 kat fazladır diyebiliriz.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Oran, Frekans, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t Test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates Continuity Correction (Yates Düzeltmeli Ki-kare) testi ve ODDS oranları kullanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ düzeylerinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

TARTIŞMA

Antenatal takipte ultrasonografi sıklıkla kullanılmaktadır. Gebeliğin başından 28 haftalık döneme kadar aylık, daha sonra 36. haftaya ulaşınca dek 2 hafta arayla ve doğuma kadar da haftalık ultrasonografik muayene klinik uygulamanın bir parçasıdır. Maternal ve fetal komplikasyonların tanınması ve tedavisi amaçlanmakla birlikte doğum öncesi son haftalarda artan potansiyel riskleri saptamak için de önemli bir araçtır. Bununla birlikte, orta trimesterde ölçülen servikal uzunluk ve preterm doğum öngörüsü arasındaki ilişki netleşmiştir. Preeklamsi ve intrauterin gelişim geriliği gibi yüksek riskli gebeliklerin öngörülebilmesi için de ikinci trimester doppler ultrasonografisi yardımcı olabilmektedir.

Üçüncü trimester ultrasonografisi klinik muayene sonrası şüphe uyandıran problemlerin saptanması için kullanılmaktadır. Bu problemlere makrozomi, fetal gelişim geriliği, malprezentasyon, plasenta yerleşim anomalileri örnek olarak gösterilebilir. Bununla birlikte, doğum indüksiyonuna başarılı yanıt açısından servikal uzunluk ölçümü de son yıllarda çeşitli araştırmalara konu olmuştur (80, 118).

Bu çalışmadaki amacımız risk faktörü olmayan nullipar gebelerde 36-37. haftalarda yapılacak rutin transvajinal servikal uzunluk ölçümünün, miad aşımı ve doğum şekli tayini yönünden yardımcı olup olamayacağıdır. Bu amaçla makrozomi, malprezentasyon, IUGR gibi risk faktörleri taşımayan gebeler servikal uzunluk ölçümü yapılarak doğum şekli ve zamanı açısından değerlendirilmiştir. Çalışma 36-

37. haftadaki servikal uzunluk ölçümü ile spontan doğum başlangıcı, miad aşımı ve artmış sezeryan riski taşıyan yüksek riskli gebelerin saptanması için yol gösterici bir yöntem arayışı açısından gerçekleştirilmiştir.

Miad aşımı gebeliklere müdahale ederek doğumun gerçekleştirilmesi açısından tam bir fikir birliği olmamakla beraber Royal Collage of Obstetricians and Gynecologist 40 hafta 10 günü önermektedir (94). Bununla birlikte biz kliniğimizde sıklıkla ek risk faktörü olmayan gebelerde 40 hafta 6 günü sınır kabul ederek 41. haftada doğum eylemi indüksiyonuna başlamaktayız. Bu nedenle yapılan çalışmada miad aşımı kriteri olarak 41 hafta belirlenmiştir. Doğum eylemi indüksiyonu için kliniğimizde Bishop skoru uygun olan gebelerde oksitosin infüzyonu kullanılmaktadır. Bishop skoru uygun olmayan gebelerde ise sıklıkla dinoprostone vajinal ovul ile eylem indüksiyonu yapmaktayız. Çalışmada her iki yöntem ayrı ayrı değerlendirmeye alınmamış olup yalnızca doğum indüksiyonu uygulanan ve uygulanmayan gebeler olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca oligohidramnios, güven vermeyen NST, maternal hastalık gibi son haftalarda beklenmedik şekilde ortaya çıkan bazı gebelere 41 hafta beklenmeksizin indüksiyon ile doğum kararı alınmıştır.

Çalışmaya katılan gebelerin yaşları 17 ve 35 arasında değişmekle birlikte ortalama 26.95 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte gebenin yaşı ve doğum sonlanma zamanı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmada yapılan servikal uzunluk ölçümleri 4 mm ile 47 mm arasında değişmekte olup ortalama değer 30.24 mm olarak saptanmıştır. Bu değer Hebbar ve ark. servikal uzunluk normogramı açısından yaptıkları çalışmada belirledikleri değer ile benzerdir. Belirttikleri ortalama servikal uzunluk 32.7 mm olmakla beraber 5.persantili 2.89 mm ve 95. Persantili ise 37.1 mm olarak saptamışlardır. Aynı zamanda paritenin servikal uzunluk açısından anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm gebeler nullipar olduğu için parite açısından herhangi bir yorum getirmek imkansızdır (119).

Olgular doğum zamanı açısından değerlendirildiğinde miad aşımı oranı bir hayli yüksek olup %42.7 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde belirtilen %10 değerinden oldukça yüksektir (39). Bunun sebebi olarak çalışmadaki tüm gebelerin nullipar olması, multipar gebelerin çalışma dışı bırakılması önemli bir etkidir. Aynı

zamanda kliniğinizdeki müdahale zamanı göz önüne alındığında bu değerin yüksek olması anlaşılabilir. Miad aşımı kriterimiz 41 hafta ile sınırlandırıldığından bu oran makul görünmektedir.

Doğum şekli göz önüne alındığında primer sezeryan oranı %38.7 olarak saptanmıştır. Kim ve ark. bu oranı %12.6 olarak saptamışlardır (120). Bir başka çalışmada nullipar hastaların sezeryan oranı ise %17 olarak saptanmıştır (121). Çalışmamızdaki yüksek sezeryan oranı hastanemizin tersiyer merkez olmasına, donanımlı bir yenidoğan ünitesine sahip olmamıza, artan malpraktis davaları nedeniyle gelişen korkulara ve operatif vajinal doğumdan sakınmaya bağlanabilir. Günümüzde sezeryan doğum oranları daha önceden geçirilmiş uterin cerrahilerin artması nedeniyle yükselmiştir. Bununa birlikte eylem süresince gelişen fetal distres, sefalopelvik uyumsuzluk, malprezentasyon, umbilikal kord prolapsusu, ablasyo plasenta, plasenta previa, vasa previa, aktif maternal genital yol enfeksiyonları sezeryan endikasyonlarımız arasında yer almaktadır. Çalışmamızda gerçekleşen sezeryan doğumların endikasyonları ayırt edilmediğinden bir yorumda bulunmak mümkün görünmemektedir.

Rane ve ark. 382 miad aşımı olgusunu inceledikleri çalışmalarında sezeryan olasılığını belirlemede parite ve servikal uzunluk ölçümünü anlamlı birer bağımsız değişken olarak bulmuşlardır. Serviks uzunluğunun 24 mm kesme değeri olarak kabul edilmesiyle sensitiviteyi %84, spesifiteyi %59 olarak saptamışlardır. Ayrıca induksiyon ile doğum arasındaki sürenin 24 saati geçtiği olgularda sezeryan oranının yaklaşık 3 kat arttığını saptamışlardır (80).

Doğum eyleminin başlaması açısından induksiyon yöntemleri çeşitlidir ve gerekli hallerde uygulanmaktadır. Çalışmamızda olguların %46.7'sinde induksiyon ihtiyacı doğmuştur. Genel anlamda induksiyon endikasyonlarına bakıldığı zaman miad aşımı gebelikler en ön sırayı almaktadır. Bununla birlikte oligohidramnios, preeklamsi, gestasyonel hipertansiyon, intrauterin gelişim geriliği, diyabetes mellitus diğer sık karşılaşılan nedenlerdir.

Bizim çalışmamız da göstermiştir ki, miad aşımı olan olguların induksiyon ihtiyacı literatür ile uyumlu olarak artmıştır. Miad aşımı olan gebelerin %56.3'üne çeşitli endikasyonlar doğrultusunda induksiyon uygulanmıştır.

Chandra ve ark. 122 miad aşımı olgusunda yaptıkları çalışmada parite, servikal dilatasyon, servikal silinme, indüksiyon metodu ve maternal kilo ile başarılı doğum indüksiyonunu karşılaştırmışlardır. Bu parametreler açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (122). Baytur ve ark. 97 olguluk çalışmalarında indüksiyon ile doğum süresini ve sezeryan olasılığını belirlemede tek bağımsız değişken olarak servikal uzunluk ölçümünü bulmuşlardır ve bunun Bishop skorundan daha anlamlı olduğunu iddia etmişlerdir (123). Bununla birlikte Gonen ve ark. doğum şekli ve doğum süresini belirlemede Bishop skoru ve parite arasında anlamlı ilişki bulmalarına rağmen servikal uzunluk ile herhangi bir ilişki saptamamışlardır (124). Tüm bu çalışmalar travay esnasında ölçülen servikal uzunluğun başarılı doğum indüksiyonunu öngörmeye bir miktar belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Bu sebepten yola çıkarak doğum öncesi ve travay esnasında ölçülen servikal uzunluk değişiminin başarılı doğum indüksiyonu öngörüsünde yardımcı olabileceği düşünülebilir.

İkinci trimester servikal uzunluk ölçümü ve preterm doğum ilişkisi açısından yapılan birçok çalışma vardır. Hasegawa ve ark. ortalama gebelik haftaları 20 olan 298 düşük riskli gebeye servikal sonografi uygulamışlardır. Servikal uzunluk sınırını 30 mm olarak aldıklarında 37. gebelik haftasından önce doğumları belirlemedeki spesifiteyi %91 olarak hesaplamışlardır.

Leitch ve arkadaşları ise preterm doğumun servikal uzunluk ölçümü ile belirlenmesini değerlendiren çalışmaları incelemişlerdir. Bu çalışmalarındaki gebe gruplarını aktif preterm doğumda olan; düşük riskli gebeler, semptomsuz erken dönemde olan gebeler, düşük riskli semptomsuz geç dönemde olan gebeler olmak üzere üç gruba ayırarak incelemişlerdir. Bu gruplardaki servikal uzunluk ölçümünün optimal sınır değerinin sırasıyla 18-30 mm, 25-35 mm ve 25-39 mm arasında olduğunu ve bu gruplar arasında anlamlı seviyede farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Bu gruplardaki servikal hunileşme varlığının sensitivitesinin ise gruplar arasında sırasıyla %70-100, %16-25, %33 ve spesifitesinin %54-75, %95-99, %92 olduğunu bulmuşlardır (126).

Çalışmamız doğrultusunda preterm doğum öngörüsünde kanıtlanmış fayda sağlayan ikinci trimester servikal uzunluğunun, üçüncü trimesterde de ölçülmesinin yararlı olduğu sonucuna vardık. Çalışmamızda saptanan önemli bulgulardan birisi

miad aşımı gebelerin 36-37. haftalarda ölçülen servikal uzunluklarının miadında doğum yapanlara göre daha uzun saptanmasıdır. Miadında doğum yapanların servikal uzunlukları ortalama 27.42 mm iken, miad aşımı doğum yapanların servikal uzunlukları ortalama 34.03 mm olarak saptanmıştır. Bu bilgidan yola çıkarak 30 mm olarak saptanan kesme değeri anlamlı bulunmuştur. Bu değeri için duyarlılık %71 ve özgüllük %67 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda servikal uzunluğu 30 mm ve üzeri olgularda miad aşımı görölme riski yaklaşık 2 kat fazladır diyebiliriz.

Kore’de yapılan benzer bir çalışmada 184 nullipar tekil gebe 37. hafta servikal uzunluk ölçümü ile değerlendirilmiştir. Servikal uzunluğun 30 mm ve üzerinde saptandığı gebelerde miad aşımı öngörüsünün %78 sensitivite ve %62 spesifite ile uyumlu olduğunu saptamışlardır (127). Benzer şekilde Ramanathan ve arkadaşları da miad aşımı öngörüsü açısından 37. hafta servikal uzunluk ölçümünün anlamlı olduğunu sonucuna varmışlardır (128).

Çalışmamızda servikal uzunluk ölçümü ile indüksiyon ihtiyacı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. İndüksiyon ile doğum yapanların ortalama servikal uzunlukları 33 mm iken, indüksiyon ihtiyacı duymayan gebelerin ortalama servikal uzunlukları 27.8 mm olarak saptandı. Servikal uzunluk için belirlenen 28 mm kesme değeri için; duyarlılık %74 ve özgüllük %45 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar miad aşımı saptanan gebelerdeki servikal uzunluk ile paralellik göstermektedir. Miad aşımı gebelerin daha çok indüksiyon ihtiyacı duyduğu göz önüne alınırsa bu sonuç şaşırtıcı değildir. İndüksiyon ihtiyacının risksiz gebelerde doğum öncesi belirlenmesi açısından yararlı bir bulgu gibi görünmekle beraber travayın seyri süresince gelişen maternal ve fetal dinamik süreçler önceden belirlenemeyebilir. Bu yüzden 36-37. haftada ölçülen servikal uzunluğun indüksiyon ihtiyacının belirlenmesi açısından faydalı olmadığını düşünmekteyiz.

Doğum şekli ile servikal uzunluk ölçümü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Normal doğum yapan gebelerin ortalama servikal uzunluğu 27 mm iken, sezeryan ile doğum yapan gebelerin ölçülen ortalama servikal uzunluğu 36 mm olarak saptanmıştır. Kesme değeri olarak 31 mm kabul edildiğinde doğum şekli açısından sezeryan doğum riski iki kat artmıştır. Bu şekilde 36-37. haftalarda yapılacak basit bir ultrasonografi ile nullipar gebelerdeki sezeryan riski kesin

olmamakla birlikte tahmin edilebilir. Böylelikle gebeleri sezeryan açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak gruplandırabiliriz.

Yapılan bir çalışmada 2001-2002 yılları arasında 1743 düşük riskli nullipar gebe araştırmaya dahil edilmiştir. Servikal uzunluk ile miad aşımı insidansı ve acil sezeryan ihtiyacı kıyaslanmıştır. Buna göre 30 mm ve altında servikal uzunluğu olan gebelerin yalnızca %8.1'inin 40 hafta 10 gün içerisinde doğumu gerçekleşmemiştir. Buna karşın 40 mm ve üzerinde servikal uzunluğa sahip 12 gebenin 9'unda miad aşımı gelişmiş olup bu 9 hastanın 8'inde acil sezeryan ihtiyacı doğmuştur. Bu bulgulara sahip gebeler için elektif sezeryan planlanması düşünülse de tek başına servikal uzunluğun 40mm üstünde olması tek başına yeterli görülmemiştir (128).

Roman ve ark. yaptıkları bir çalışmada servikal olgunluk açısından indüksiyon öncesi ölçülen servikal uzunluk ve acil sezeryan arasında anlamlı bir ilişki kaydetmişlerdir. Bu ölçümün özellikle latent fazda yapılmasını önermişlerdir ve aktif fazda yapılan ölçümü değersiz bulmuşlardır (129). Öte yandan Dietz ve ark. doğumun herhangi bir fazında servikal uzunluk ölçümüne ek olarak Bishop skorunun eklenmesiyle acil sezeryan öngörülebileceğini öngörmüşlerdir (130). Bu iki çalışma arasındaki uyumsuzluğun nedeni açık değildir. Hasta seçim kriterlerindeki ve sezeryan oranlarında farklılığa bağlı farklı sonuçların geliştiği düşünülmektedir.

SONUÇ

Post-term gebelik (gün aşımı), ACOG, WHO ve FIGO tarafından son adet tarihinin ilk gününden itibaren hesaplanan gestasyonel yaşın 42 hafta veya 294 gün ve üstü olması olarak tanımlanmıştır. Hem maternal hem de fetal problemlere yol açabilmesi açısından önemlidir. Miad aşımı gebelikler fetal makrozomi, intrapartum fetal kardiyak patolojiler, mekonyum aspirasyonu, perinatal bebek ölümü ve artmış sezeryan oranıyla ilişkilidir.

Günümüzde gün aşımı gebeliklere yaklaşımda görüş birliği yoktur. Bu gebelere 41-42. haftalarda doğum indüksiyonu uygulanmasını öneren yaklaşımlara karşılık yakın fetal takiple izlem tedavisini önerenler de mevcuttur. Her iki yaklaşımın kendine ait avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

Servikal uzunluğun transvajinal ölçümü basit, objektif ve tekrarlanabilir olması nedeniyle yardımcı bir yöntem olarak düşünülebilir. Ancak transvajinal ultrasonografinin maternal kaygılara yol açması nedeniyle gebenin dikkatli bir şekilde bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Gebeliğin yönetimi hakkında hem obstetrisyene hem de aileye yardımcı olabilmesi açısından üçüncü trimester servikal uzunluk ölçümü faydalı olabilir. Bu sayede gelişebilecek bir takım komplikasyonları ön görmede fikir vermesi açısından önemli gözükmektedir.

Bu çalışmada 36-37. haftalarda servikal uzunluk ölçümünün miad aşını gebelikleri saptamada yardımcı olduğunu saptadık. Aynı zamanda maternal açıdan önemli bir sorun teşkil eden sezeryan ile de ilişkili olduğunu gözlemledik. Miad aşını için servikal uzunlukta kritik değer 30 mm iken, sezeryan ile ilişkili kritik değer 31 mm olarak saptanmıştır.

Hasta sayısında yetersizlik olması, olguların sezeryan endikasyonları arasında farklılıklar bulunması ve klinisyenler arasındaki müdahale zamanının farklılığı nedeniyle sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Bu nedenle daha uzun süreli ve daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalar gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Nathanielsz PW, Giussani DA, Wu WX. Stimulation of the switch in myometrial activity from contractures to contractions in the pregnant sheep and nonhuman primate. *Equine Vet J Suppl* 1997; 24: 83
2. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA et al. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 1973; 29: 111
3. Herabutya Y, Prasertsawat PO, Tongyai T et al. Prolonged Pregnancy The Management Dilemma. *J Obstet Gynecol* 1992; 37: 253-258
4. International Federation of Gynecologists and Obstetricians. International Classification of Diseases update. *J Obstet and Gynecol* 1980; 17: 634-640
5. Challis JRG, Lye SJ: Parturition in Knobil E, Neill JD (eds). *The physiology of Reproduction* 2nd ed vol2 New York Raven 1994 : 985
6. Myers DA, McDonald TJ, Nathanielsz PW. Effect of bilateral lesions of the ovine fetal hypothalamic paraventricular nuclei at 118-122 days of gestation subsequent adrenocortical steroidogenic enzyme gene expression. *Endocrinology* 1992; 131: 305
7. Casey ML; MacDonald PC. The role of a fetal-maternal paracrine system in the maintenance of pregnancy and the initiation of parturition in Jones. *Fetal and Neonatal Development* Ithaca Perinatology 1988: 521
8. Casey ML, Smith JW, Nagai K, MacDonald PC. Transforming Growth Factor- β inhibits enkephalinase (EC 3.4.24.11) gene expression in human endometrial stromal cells and sex skin fibroblasts in culture. *J Clin Endoc Metab.* 1993; 144: 77

9. Casey ML, MacDonald PC. Human parturation: distinction between the initiation of parturation and the onset of labor. *Ducsay CA Seminars in Reproductive Endocrinology* New York Thieme 1993; 272
10. FuchsAR, Fuchs F. Phsiology and endocrinology of parturation. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* New York 1996; 3: 111-36
11. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et all. Maternal adaptations to pregnancy. *Williams Obstetrics Appleton Lange*,1997; 20: 191-225
12. Assali NS, Dilts PV, Penti AA et all. Physiology of the plasenta. In Assali NS ed *Biology of Gestation the maternal organism* New York Academic Press 1968;1
13. Wynn RM. Histology and ultrastructure of the human myometrium, biology of the uterus *Plenum Press* New York 1977; 2: 341
14. Palmer SK, Zamudio S, Coffin Cet all. Quentitative assesment of maternal uterine and fetal umblical artery blood flow and resistance in laboring patients by doppler velocimetry. 1988; 158: 95
15. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Anatomy of the pelvis. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 3rd edition, Churchill Livingstone Inc, New York, 1996: 3-30
16. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C et all. Control and assesment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 673-95
17. Rechberger T, Uldbjerg N, Oxlund H. Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 1998; 71: 563
18. Nakayama T, Tahara K, Yanaihara T. Ripening human cervix, steroid concentrations and proline hydroxylase activity in cervical tissue. *Program of the Tenth World Congress on Obstetrics and Gynecology*; San Francisco, California, October 17, 1982

19. Lao Guico-Lamm M, Sherwood OD. Monoclonal antibody specific for rat relaxin, II, passive immunization with monoclonal antibodies throughout the second half of pregnancy disrupts birth in intact rats. *Endocrinology* 1988
20. Toth M, Rehnström J, Fuchs A-R. Prostaglandins E and F in cervical mucus of pregnant women. *Am J Perinatol* 1989; 6: 1450
21. Fuchs A-R, Ivell R, Freidman S et al. Oxytocin and the timing of parturition: influence of oxytocin receptor gene expression and stimulation of prostaglandin release. In Ivell R, Russell J (eds). *Oxytocin: Molecular and Cellular Approaches In Medicine and Research* Plenum, London, 1995
22. Aubard Y, Chinchilla AM, Dubayle G et al. Cervix uteri in pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 75
23. Frydman R, Fernandez H, Pons JC et al. Mifepristone (RU486) and therapeutic late pregnancy termination: a double blind study of two different doses. *Hum Rep* 1988: 803
24. Chwalisz K, Fahrenholz F, Hackenberg M et al. The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness of oxytocin to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1760
25. Crankshaw DJ, Dyal R. Effects of some occurring prostanoids and some cyclooxygenase inhibitors on the contractility of the human lower uterine segment in vitro. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 870
26. Ku CY, Qian A, Wen Y et al. Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase C activities via coupling to G α q/11. *Endocrinology* 136; 1995: 1509
27. Zingg HH, Rozen F, Chu K et al. Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus *Recent Prog Horm Res.* 1995; 50: 255
28. Leake RD. Oxytocin in the initiation of labor. In Carsten ME, Miller JD eds: *uterine Function Molecular and Cellular Aspects* New York Plenum. 1990: 361

29. Besigner RE, Neibyl JR. The safety and efficacy of tocolytics agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 415
30. Cox SM, King MR, Casey ML et al. Interleukin-1-beta, 1 alfa and -6 and prostaglandins in vaginal/cervical fluids of pregnant women before and during labor. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 77: 805
31. Rosenfeld CR, Morris FH, Jr Makowich El et al. Circulatory changes in the reproductive tissues of ewes during pregnancy. *Gynecol Invest* 1974; 5: 252
32. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272: 441
33. Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998; 26: 448
34. Nishihira J, Ishibashi T, Mai Y et al. Mass spectrometric evidence for the presence of platelet activatinf factor in human amniotic fluid during labor *Lipids* 1987; 19: 907
35. Eis AW, Mitchell MD, Myatt L. Endothelin transfer and endothelin effects on water transfer in human fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 411
36. Romero R, Gomez R, Baumann P et al. The role of infection and cytokines in preterm parturation in Chwalisz K and Garfield RE (eds) *Basic mechanisms Controlling Term and Preterm birth* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993: 197
37. American Collage of Obstetrician and Gynecologist. Management of postterm pregnancy, Washington, DC: ACOG Practice Patterns no:6, 1997
38. American Collage of Obstetrician and Gynecologist Diagnosis and Management of postterm pregnancy, Washington, DC: ACOG Technical Bulletin no:130, 1989
39. Bergsjö P. Postterm pregnancy In Studd J ed *Progress in Obstetrics and Gynecology* Edinburg Churchill Livinstone 1985; 5

39. Alfirevic Z, Walkenshaw SA. Management of postterm pregnancy: To induce or not? *Br J Hosp Med* 1994; 52: 218-21
40. Mogren I, Stenlund H, Högberg U. Recurrence of Prolonged Pregnancy. *Int Epidemiol* 1999; 28: 253
41. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Ylikorkala O. Cervical nitric oxide release in Postterm. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 657
42. Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987; 1: 1192-4
43. Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and relationship to cesarean delivery: A Review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 628-33
44. James D, Steer J, Weiner C et al. Cesarean Section High Risk Pregnancy Management Options 2005: 1376
45. Olesan AW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: a national register-based study 1978-1993. *Am J Obst Gynecol* 2003; 189: 227
46. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Forty weeks and beyond: Pregnancy outcomes by week of gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 291
47. Spellacy WN, Miller S, Winegar A et al. Macrosomia-maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 158-61
48. Trimmer KJ, Levano KJ, Peters MT et al. Observation on the cause of oligohyamnios in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990:163
49. James D, Steer J, Weiner C et al. Cesarean Section High Risk Pregnancy Management Options 2005; 69:1450
50. Cunningham G, Leveno KJ, Bloom S et al. Intrapartum assesment. *Williams* 22nd edition 2005: 4443-473

51. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk factors. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 81-86
52. Gribbin C, James D. Assessing fetal health Best Practice. *Res Clin Obs and Gynecol* 2004; 3: 411-423
53. Chauen SP, Sanderson M, Hendrix NW et al. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum A Metaanalysis. *Am J Obs and Gynecol* 1999; 181: 1473-78
54. Karsdorp VH, An Vugt JM et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664-68
55. Ferrazi E, Bozzo M, Rigano S et al. Temporal sequence of abnormal doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ult in Obst Gynecol* 2002; 19: 140-6
56. James JD, Steer J, Weiner C, Gonik B. Fetal distress in labor: high risk pregnancy management options. 2005: 1450-1472
57. Smith CA, Charles C Thomas The physiology of newborn infant. Springfield III 1976
58. Ster PJ, Liseeauer TJ, Beard RW. Internationals among abnormal cardiotocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood ph and Apgar scores. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 715-21
59. Walker J. Fetal anoxia. *J Obstet Gynecol BR Common* 1953; 61: 162
60. Mathews TG, Warshaw JB. Reference of gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979; 64-30
61. Hon EH, Bradfield AM, Hess OW. The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 291
62. Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MS et al. Amniotic fluid meconium: A fetal environmental hazard. *Obstet and Gynecol* 1996; 87: 181

63. Jovanovic R, Nguyen HT. Experimental meconium aspiration in guinea pigs. *Obstet Gyecol* 1989; 73: 652-6
64. Greenwood C, Lalchandani S, Mac Quillan K. Meconium Passed in labor: How reassuring is clear amniotic fluid? *Obstet Gyenecol* 2003; 89: 102
65. Ferber A, Minior V, Bornstein E et all. Fetal nonreassuring status is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and IL 6. *Am J obst Gyecol* 2005; 192: 1427-9
66. Eichhorn KH, Bauer C, Eckhard KU. Lack of associations between fetal and maternal serum erythropoietin at birth. *Eur J Obstst Gyenecol Reprod Biol* 1993; 50: 47-52
67. Cunnigham G, Leveno KJ, Bloom S et all. Fetal growth and development. Williams 22nd edition 2005: 104
68. Tsuchia T, Ueada M, Ochiai H et all. Erythropoeietin 5-flanking sequence-binding protein indeed during hypoxia and cobalt exposure. *Biochem* 1993; 113: 395-400
69. Kakuya F, Shirai M, Takase M et all. Effect of hypoxia on amniotic fluid erythropoietin levels in rats. *Biol Neonate* 1997; 72: 118-124
70. McMullin MF, Luppin TRJ, Elder GE et al. Erythropoietin response to hypobaric hypoxia in rabbits. *Biomed Biochem Acta* 1988; 47: 523-7
71. Hemsén A. Biomechemical and functional characterization of endothelin peptides with special referance to vascular effects. *Acta Physiol Scand Suppl* 1991; 602: 1-61
72. Eva Östlund, Henry Lindholm, Anette Hemsén et all. Fetal Erythropoietin and endothelin-1 to hypoxia and intrauterine growth retardation. *Acta Obs Gynecol* 2000; 79: 276-282
73. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy; is tumor factor missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 553-8

74. Klausen t, Olsen NV, Poulsen TD et all. Hypoxemia increases serum IL-6 in humans. *Eur J Appl Physiol* 1997; 76: 480-2
75. Lagrew DC, Freeman RK. Management of postdate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154: 8-13
76. Sims ME, Walther FJ. Neonatal morbidity and mortality and long-term outcome of postdate infants. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 285- 93
77. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003
78. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8
79. Dhall K, Mittal SC, Kumar A. Evaluation of preinduction scoring systems. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987; 27: 309
80. Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR et all. Preinduction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-to-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 40- 4
81. *J Obstet Gynecol Canada* 2008;30 (9): 800-810
82. Yeh S, Read JA. Management of Post-term Pregnancy in a Large Obstetric Population. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 282-287
83. Grubb DK, Rabello YA, Paul RH. Post-Term Pregnancy: Fetal Death Rate with Antepartum Surviallance. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1024-1026
84. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV. The four quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 353
85. Phelan JP, Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ. Amniotic fluid assesment and significance of con taminants. *Medicine of the Fetus & Mother Lippincott Company* 1992:777-788

86. Feldman GB. Prospective risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 547-53
87. Bakketeig LS, Bergjo P. Post-term pregnancy. Magnitude of the problem. Enkin M, Keise MJ, Chalmers I, eds. *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford University Press 1989
88. Vorherr H. Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. Evaluation of fetoplacental function; management of postterm grvida. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 67-103.
89. American Collage of Obstetrcians and Gynecologists: induction of labor. ACOG Technical Bulletin No:217 Washington DC, American Collage of Obstetrcians and Gynecologists
90. Rodney KE, Douglas SR. Preindiction Cervical Assesment. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1990:1-10
91. Bartusevicius A, Barcaite E, Krikstolaitis R et all. Sublingual compared with vaginal misoprostol for labour induction at term: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006; 113:1431-7.
92. Caliskan E, Bodur H, Ozeren S et all. Misoprostol 50 microg sublingually versus vaginally for labor induction at term: a randomized study. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 155-61.
93. ACOG. Practice Bulletin Clinical manegement guidelines for Obstetricians- Gynecologists No: 1999:1-10
94. RCOG. Induction of labour. In Evidence – based Clinical Guidline Number 9. London; RCOG Clinical Support Unit, 2001
95. Sue A Quan AK, Hannah ME, Cohen MM et all. Effect of labour induction on rates of stillbirth and cesarean section in post – term pregnancies. *CMAJ* 1999; 160: 1145-49
96. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 594-608

97. Karaman AŞ, Uran B, Erler A et all. Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intraamniotik hipertonic NaCl solüsyonu ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışma. Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi 1992;6: 148-153
98. Norman M, Efran G, Malmström A, prostaglandin E2 induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. Obstet Gynecol 1993; 82: 1013-1020
99. Özen U, Balık E, Soğancı F, Moral İ. Serviksin olgunlaşmasında ekstraamniotik serum fizyolojik ve intra servikal prostaglandin jeli uygulaması. Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi 1992; 6; 101-105
100. Scher J, Jeng DY, Moshirpor J, Kerenyi TD. Acomparision between vaginal prostaglandin E2 suppositories and intrauterine extra-amniotic prostaglandins in the management of fetal death in utero. Am J Obstet Gynecol 1980; 137; 769-772
101. Gilson GJ, Russell DJ, Isquierdo LA et all. A prospective randomized evalution of a hygroscopic cervical dilator, Dilipan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. Am J Obstet Gynecol 1996;175:145
102. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Prostaglandinler ve diğer prostanoidler. 3. baskı. Ankara Uluca matbaası 1986; 2586-2613
103. Novy M. J. and Liggins G. C.Role of prostaglandins, prostacycline and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. Seminars in Perinatology 1980; 4: 45-66
104. Dollery, C. Dinoprostone in Therapeutic Drugs. Edinburgh, Churchill Livingstone 1992:159-164
105. Witter FR, Rocco LE, Johnson TRB. A randomized trial of prostaglandin in acontrolled-relase vaginal pessary for cervical ripening at term. Am Obs Gyn 1992;166:830-834

106. Hofmeyr GJ, Gülmezoğlu AM. Vajinal misoprostol for cervical ripening and labor induction in late pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD000941
107. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A Comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labor at term. Br J Obstet Gynecol 2001; 81: 332
108. How HY, LeaseburgeL, Khoury JC et al. Comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction Of labor. Am J Obstet Gynecol 2001;185;911-5
109. Rayborn WF, Wagner RJ, Barrs VA et al. An Intravaginal Controlled-Release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor of term. Obstet Gynecol 1992; 79; 374-379
110. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: A review. Br J Obstet Gynecol 1983; 26: 56
111. Johnson N, Bryce FC. Could antiprogesterones be used as alternative cervical ripening agents? Am J Obstet Gynecol 1990;162:688
112. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: A review. Br J Obstet Gynecol 1983; 26: 56
113. Roben O, Arias F. A randomized trial of extra-amniotic saline infusion plus intracervical foley catheter balloon versus prostaglandin gel for ripening the cervix and inducing labor in patients with unfavorable cervixes. Obstet Gynecol 1998;82: 290-294
114. Csapo AI, Henzl MR, Kaihola HL et al. Suppression of uterine activity and abortion by inhibition of prostaglandin synthesis. Prostaglandins 1974; 7: 39
115. Ramos LS, Kaunitz AM, Valle GOD et al. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin A randomized trial. Obstet Gynecol 1993; 81: 332-336

116. Orhye AAE. Incremental increases in oxytocin infusion regimens for induction of labor at term in primigravides: a randomized controlled trial. *Obs Gyn* 1994; 83: 229- 233
117. Kayaalp Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Ayyıldız matbaası, Ankara, 1979:1413-1496
118. Iams JD, Goldenberg R, Meis Pet all. The lenght of the cervix and the risk of premature delivery. *N Eng J Med* 1996; 333:567-572
119. Serial Transvaginal Sonographic Measurement of Cervical Dimensions After 20 Weeks of Gestation in South İndian Women. *Internet Journal of Medical Update* 2007 Jan-Jun (1):10-18
120. S.N. Kim, K.H.Park, H.J.Junget all. Clinical and sonographic parameters at 37 weeks gestation for predicting the risk of primary cesarean delivery in nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 486-492
121. Meijer-Hoogeveen M, Van Holsbeke C, Van Der Tweel et all. Sonographic longitudinal cervical length measurements in nulliparous women at term: prediction of spontaneous onset of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 652–656.
122. Chandra S, Crane JM, Hutchens Det all. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting succesful labor
123. Baytur Y, Uyar Y, Özçakır HT ve ark. Doğum indüksiyonu öncesinde transvajinal serviks ölçümü: Bishop skoru ve paritenin değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12: 33-7
124. Gonen R, Degani S, Ron A. Prediction of successful induction of labor: comparison of transvaginal ultrasonography and the Bishop score. *Eur J Ultrasound* 1998; 7: 183-7
125. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K et all. A prospective clinical study fort he prediction of preterm delivery in a low risk population. *J Matern Fetal İnvest* 1996; 6: 148

126. Leitich H, Braunbaer M, Kaider A et al. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obst Gynecol* 1999; 181(6): 1465-1472
127. Y. Hoon Suh, K.H. Park, J.S. Hong et al. Prediction of Prolonged Pregnancy in Nulliparous Women by Transvaginal Ultrasonographic Measurement of Cervical Length at 20-24 weeks and 37 weeks. *J Korean Med Sci.* 2007; 22(1):89-93
128. Ramanathan G, Yu C, Osei E et al. Ultrasound examination at 37 weeks gestation in the prediction of pregnancy outcome: the value of cervical assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 598–603
129. Roman H, Verspyck E, Vercoustre L et al. The role of ultrasound and fetal fibronectin in predicting the length of induced labor when the cervix is unfavorable. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 567–573
130. Dietz HP, Lanzarone V, Simpson JM. Predicting operative delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 409–415