



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA TAKSİM SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POSTTERM GEBELİKTE DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA
ORAL MİSOPROSTOL (PGE1-CYTOTEC®) VE VAJİNAL
DİNOPROSTON (PGE2-PROPESS®) KULLANIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Dilruba Karaca

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul-2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA TAKSİM SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POSTTERM GEBELİKTE DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA
ORAL MİSOPROSTOL (PGE1-CYTOTEC) VE VAJİNAL
DİNOPROSTON (PGE2-PROPESS®) KULLANIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Dilruba Karaca

**Tez Danışmanı:
Doç.Dr.Süleyman Salman**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı minnettar olduğum değerli hocam, klinik şefim sayın Doç. Dr. Süleyman SALMAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın tasarım ve kurgusunda büyük emeği olan sayın Op. Dr. Zeynep AKÇIĞ'a tüm destek ve yardımları için ,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimimiz için karşılık beklemeden tecrübelerini bizlere aktaran değerli uzman doktorlarımıza,

Bu zorlu asistanlık yıllarında hep yanımda olduklarını hissettiğim, aile ortamı gibi sıcak ve samimi bir klinikte birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline teşekkür ederim.

Her konuda yardımcı olup,her an desteğini hissettiren Fatih GÖKSU'ya ayrıca teşekkür ederim.

Beni büyüten, bu günlere gelmemi sağlayan, her konuda destekleyen ve her daim zorluklarla başa çıkmama yardımcı olan annem,babam ve kardeşime de sonsuz teşekkür saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Dilruba Karaca

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Geç-term ve Post-term Gebelik	3
2.1.1.Geç-term ve Post-term Gebelik Tanımı	3
2.1.2.Post-term Gebelik Tanısı.....	3
2.1.3.Post-term Gebelik Epidemiyolojisi	6
2.1.4.Post-term Gebelik Risk Faktörleri ve Etiyolojisi	6
2.1.5.Post-term Gebelik Patogenezi	8
2.1.5.1.Doğum Eyleminin Fizyolojisi	8
2.1.5.1.1.Doğumun Evreleri.....	8
2.1.5.1.2.Doğumu Düzenleyen Fizyolojik ve Biyokimyasal Süreçler.....	9
2.1.5.1.2.1.Miyometriumun Etkisi	10
2.1.5.1.2.2.Parakrin ve Otokrin Yolaklar	11
2.1.5.1.2.2.1.Prostaglandinler	11
2.1.5.1.2.2.2.Progesteron ve Östrojen.....	12
2.1.5.1.2.2.3.Oksitosin	14

2.1.5.1.2.3.Fetal Endokrin Etkiler.....	15
2.1.5.1.2.3.1.Fetal Hipotalamik-hipofiz-adrenal Aksın Aktivasyonu .	15
2.1.6.Post-termGebelik Perinatal Morbidite ve Mortalitesi.....	17
2.1.6.1.Makrozomi	18
2.1.6.2.Postmatürite Sendromu.....	18
2.1.7.Geç-term ve Post-term Gebelik Yönetimi	19
2.1.7.1.Geç-term ve Post-term Gebelikte Doğum İndüksiyonu	21
2.1.7.1.1.Serviksin Yapısı ve Servikal Yumuşama-Olgunlaşma Fizyolojisi	22
2.1.7.1.2.Servikal Değerlendirme	24
2.2.Prostaglandinler.....	25
2.2.1.Misoprostol (PGE1-Cytotec®).....	26
2.2.2.Dinoprostone (PGE2-Propess®).....	28
3.MATERYAL VE METOD.....	30
3.1.İstatistik Bilgiler	31
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ.....	47
7.KAYNAKLAR	48
8.ÖZGEÇMİŞ.....	61
9.EKLER	63
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	63
EK-2: TEZ ONAYI	67

KISALTMALAR

ACOG	:The American College of Obstetricians and Gynecologists
ADM/AM	:Adrenomedüllin
AFİ	:Amion Fluid Index
APGAR	:Activity-Pulse-Grimace-Appearence-Respiration
ATP	:Adenozin Trifosfat
BMI	:Body Mass Index
BFP	:Biyofizik Profil
CAPs	:Katabolit aktivatör protein
CGRP	:Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CRH	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRL	:Crown Rump Length
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
ECM	:Ekstraselüler Matriks
EDD	:Estimated Date of Delivery
FDA	:Food and Drug Administration
HPA	: Hipotalamus-Pituitary-Adrenal
HPGD	:15-Hidroksiyprostaglandin dehidrojenaz [NAD + ']
GTP	:Guanin Trifosfat
PG	:Prostaglandin
PTHrp	:Parathyroid Hormone Related Protein
NO	:Nitrik Oksit
NST	:Nonstress Test
VIP	:Vazoaktif İntestinal Peptid
SAT	:Son Adet Tarihi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Muhtemel doğum tarihini SAT-ultrason uyumsuzluğuna göre yeniden belirleme.....	5
Tablo 2: Bishop Skorlaması	25
Tablo 3: Çalışma parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	33
Tablo 4: Çalışma parametrelerinin dağılımları	35
Tablo 5: Grupların genel özellikler açısından değerlendirilmesi.....	36
Tablo 6: Grupların doğuma ilişkin parametreler açısından değerlendirilmesi.....	37
Tablo 7: Gruplara ilişkin değerlendirmeler.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Gruplara göre BMI dağılımı.....	36
Şekil 2: Gruplara göre BISHOP Skoru dağılımı.....	38
Şekil 3: Gruplara göre indüksiyon sonrası aktif ağrıların başlama sürelerinin dağılımı	38
Şekil 4: Gruplara göre ilk 12 saatte BISHOP skoru değişikliğinin dağılımı.....	39
Şekil 5:Gruplara göre maliyet dağılımı	40



ÖZET

Amaç:Çalışmamızın amacı geç-term ve post-term gebeliklerde serviks olgunlaştırılması ve doğum eylemi indüksiyonunda kullanılan prostaglandin analogları olan dinoproston (PGE2 -Propess®) ve misoprostol (PGE1-Cytotec®) ün kullanımlarını; etkinlik, güvenilirlik, yan etki ve maliyet açısından karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:Çalışma Ekim - 2019 ve Mayıs - 2020 tarihleri arasında prospektif olarak uygulandı.Yatış verilen 41 ve daha ileri gebelik haftasında bulunan, Bishop skoru uygun olmayan ve baş prezentasyonunda olan toplam 102 geç-term ve post-term gebelik haftasında olan gebe dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup hasta uygulama sonrası takip edildi. Çalışmaya, ilk obstetrik değerlendirmede tekil canlı gebeliği olan,baş prezentasyonunda,Bishop skoru 6 ve altında olan,vajinal doğum için kontraendikasyonu olmayan olgular alındı.Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı,obstetrik muayeneleri yapıldı ve kaydedildi.

İlk grubu oluşturan 51 hastanın her birine doğum indüksiyonu için 25 mikrogram misoprostol(Cytotec®) dozu oral olarak yaklaşık 20 cc su eşliğinde 3 saatte bir uygulandı. İhtiyaç halinde maksimum 5 dozu geçmeyecek şekilde tedavi tekrarlandı.

İkinci grubu oluşturan 51 hastanın her birine ise doğum indüksiyonu için bir adet 10 miligram dinoproston ovül (Propess®) posterior vajinal fornikse yerleştirilerek,24 saati geçmeyecek şekilde uygulama yapıldı.

Her iki gruptaki hastalara oksitosin gerekliliği durumunda 500 cc % 5 dekstroz çözeltilisi içine 5 ünite Synpitan® amp. konularak hazırlanan infüzyon, intravenöz olarak 2 mÜ/dk dozunda başlandı ve her 20 dakikada bir 2 mÜ/dk arttırılarak maksimal doz 36 mÜ/dk olacak şekilde infüze edildi.

Bulgular:Çalışmamız 41 hafta ve üstünde gebeliği olan vajinal doğuma engel bir kontrendikasyonu olmayan,belirlenen kriterlere uygun yaşları 19 ile 38 arasında değişmekte olan toplam 102 gebe ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 25.27±4.88, medyan yaş 24'tür. Gebelerin %41.2'si nullipar, %58.8'i multipardır. Bishop skorları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.53±0.90, medyan skor 3'tür. Olgular 51 kişilik "Misoprostol" ve "Dinoprostol" olmak üzere iki grup altında

değerlendirilmiştir. Misoprostol grubundaki olguların Bishop skorları, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.002; p<0.05).

Olguların %71.6'sı normal doğum yaparken, %28.4'ü sezeryan ile doğum yapmıştır. Misoprostol grubunda indüksiyondan sonra aktif ağrıların başlama süresi, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.002; p<0.05). Bu sonuç sadece bu durum ile değerlendirilmemelidir. Çünkü aktif tavaya giriş süresi başlangıç Bishop skoru ile ilgilidir. Misoprostol grubunda NSD oranı %64.7, Dinoproston grubunda %78.4 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasına obstetrik komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Her iki grupta da taşisistol görülme oranı %15.7 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Dinoproston grubunda hiperstimülasyon görülme oranı (%7.8), Misoprostol grubundan (%0) daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Dinoproston grubunda oksitosin gerekliliği görülme oranı (%7.8), Misoprostol grubundan (%0) daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Misoprostol grubunda yan etki oranı %11.8, Dinoproston grubunda %7.8 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Ayrıca çalışmamızda her iki grupta da neonatal sonuçlarda yoğun bakım ihtiyacı görülmemiştir.

Sonuç:Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için her iki ajan da birbirinin alternatifini kullanılabılır. Özellikle kaynak yetersizliği olan ülkelerde yaygın kullanımı sağlamak için düşük maliyet gözönüne alınırken, oral yoldan kullanım kolaylığı için lisanslı, düşük dozlu, güvenilir bir formülasyonun geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kullanılacak yöntemin seçimi, hastaya ve değerlendirmeyi yapacak olan hekimin tercihin, maliyete, lokal lojistiğe ve hasta tercihinine göre değişebilir.

Anahtar Kelimeler:Misoprostol, Dinoproston, Doğum indüksiyonu, Vajinal doğum

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to compare the efficacy, security, side-effects, and cost-efficiency of two different prostaglandin-analogs, dinoprostone (PGE2 - Propess®) and misoprostol (PGE1-Cytotec®), which are used in post-term pregnancies in order to maturate cervix and to induce labor.

Material and Method: The study was carried out as a prospective study between October - 2019 and May - 2020. A total of 102 live pregnancies which have 41 and more gestational weeks, in which the Bishop score was inappropriate, and with the cephalic presentation were included. The patients were divided randomly in two different groups and both groups were followed after the treatment procedure. In the study, cases with single live pregnancy at the first obstetric evaluation, with head presentation, Bishop score of 6 and below, with no contraindications for vaginal delivery were included. Detailed anamnesis of all patients were taken, obstetric examinations were recorded.

To induce the labor, each patient in the first group, which consists of 51 patients, was given 25 µg misoprostol(Cytotec®) orally with 20 cc water every 3 hours. In case of need, the treatment was repeated with a total cap of 5 times.

In the second group, which also consists of 51 patients, 10 mg dinoprostone (PGE2 - Propess®) was administered in the posterior vaginal fornix in order to induce labor and removed if the process took longer than 24 hours.

In case of oxytocin requirement in both groups, 500 units of 5 units Synpitan® amp into 5% dextrose. It was started intravenously at a dose of 2 mU / min and 20 of them were increased by a 2 mU / min and the maximum dose was infused to be 36 mU / min.

Results: Our study was conducted with a total of 102 pregnant women whose ages ranged between 19 and 38 years of age, in accordance with the determined criteria, which did not have a contraindication to prevent vaginal birth with a pregnancy of 41 weeks or more. The average age is 25.27 ± 4.88 , the median age is 24. 41.2% of the pregnant women are nulliparous, 58.8% of them are multipar. Bishop scores range

from 0 to 5 with an average of 2.53 ± 0.90 and a median score of 3. The cases were evaluated under two groups as 51 Misoprostol and Dinoprostol. The BISHOP scores of the patients in the misoprostol group were statistically significantly higher than the Dinoprostol group ($p: 0.002$; $p < 0.05$). While 71.6% of the cases gave birth normally, 28.4% gave birth by cesarean. The duration of active pain after induction in the misoprostol group is statistically significantly higher than the Dinoprostol group ($p: 0.002$; $p < 0.05$). This result should not be evaluated only with this situation, since the active pain entry time is related to the initial Bishop score. The rate of NSD in the misoprostol group is 64.7% and 78.4% in the Dinoprostol group, and there is no statistically significant difference between them ($p > 0.05$).

There is no statistically significant difference between the groups in terms of obstetric complication rates ($p > 0.05$). The rate of tachysystole in both groups is 15.7%, and there is no statistically significant difference between them ($p > 0.05$). The rate of hyperstimulation in the dinoprostone group (7.8%) was higher than the Misoprostol group (0%).

The difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Although the rate of oxytocin requirement in the dinoprostone group (7.8%) was higher than the Misoprostol group (0%), the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The side effect rate in the misoprostol group is 11.8% and 7.8% in the Dinoprostol group, and there is no statistically significant difference between them ($p > 0.05$). In addition, in our study, there was no need for intensive care in neonatal results in both groups.

Conclusion: Both agents can be used as alternatives for cervical ripening and labor induction. More costs are needed for the development of a licensed, low-dose, reliable formulation for ease of oral use, especially in countries with insufficient resources. The choice of method to be used may vary depending on the patient and the physician's preference, cost, local logistics, and patient preference.

Keywords: Misoprostol, Dinoprostol, Birth induction, Vaginal Delivery

1.GİRİŞ

Post-term gebelik diğ er bir adıyla g ünaşımı gebelik perinatal morbidite ve mortalitede artış sebebidir(1,2).42 haftadan sonra perinatal mortalitenin 2 kat,43 haftadan sonra ise 8 kat arttığı yapılan geniş çaplı araştırmalarda gösterilmiştir(3). Bunun yanısıra doğumun gerç ekleşmemesi sebebiyle hastalar ve ailelerinde zamanla artan kaygılar hastaları sezaryen doğuma yönlendirmekte hem de servikal yumuşamamanın ana sonuçlardan biri olduğu postterm gebelikte bu nedenle sezeryan gerekebilmektedir. Her şey bir yana sağlıklı bir yenidoğan için spontan başlamayan doğumun en ideal zamanda başlatılmasının önemi de büyüktür. Tüm bunlar post-term gebeliğ in hem belirlenmesinin hem de yönetiminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan ç alışmalarda post-term gebeliklerde doğum spontan olarak başlamamış sa ve bir sezaryen doğum gerekliliğ i yoksa belli parametreler değ erlendirilerek doğumun başlatılması planlanır.Bu zamanlama günümüzde kesin kurallarla belirlenememiş,her hastanın klinik durumuna göre planlama yapılmaktadır.Kapsamlı ç alışmalar sonucunda 41 hafta ve üstündeki gebeliklerde doğum indüksiyonun düşünülmesi,42 hafta ve üstündeki gebeliklerde ise indüksiyonun önerilmesinin gerekli olduğu,doğum indüksiyonun bu haftalarda perinatal mortalite riskinde azalmayla ilişkili olmasıyla uygulanmaktadır(3,4).

Fetüsün doğumunun gebeliğ in sürdürülmesinden daha faydalı olduğu durumlarda doğum indüksiyonu gerekliliğ i vardır(5).Doğum indüksiyonu yapılmasına karar verilmesinden önce mutlaka pelvik muayene ile değ erlendirme yapılarak vajinal yolla doğuma bir engel olmadığı saptanmalıdır.Takiben servikal olgunluğ a bakılmalıdır. Birçok doğum indüksiyon yöntemi sık olarak kullanılmakla birlikte servikal olgunluğ a bağı lı olarak yöntem seçilir(6).

Uzun yıllardır çeş itli endikasyonlarla kullanılan prostaglandin analogları zamanla doğum indüksiyonunda en sık kullanılan yöntemlerden olmuşlardır.

Özellikle servikal olgunlaşmanın sağlanmasında etkili olan ve kullanılan bu ajanlarla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (7,8).

Bizim çalışmamız özellikle postterm gebeler olarak sınırladığımız bir hasta grubundadır.

Çalışmamızda postterm gebeliklerde serviks olgunlaştırılması ve doğum eylemi indüksiyonunda kullanılan prostaglandin analogları olan dinoproston (PGE2 - Propess®) ve misoprostol (PGE1-Cytotec®)'ün kullanımlarını; etkinlik, güvenilirlik, yan etki ve maliyet açısından karşılaştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Geç Term ve Post-term Gebelik

Post-term gebelik, artan fetal ve neonatal mortalite ve morbidite riski ile artmış maternal morbiditeyle ilişkilidir.(9,10,11)Ayrıca doğum öncesi fetal izlem ve doğum indüksiyonu ile ilişkili maliyetlerin artmasına da neden olur.(12,13).Bunun yanısıra gebeler için önemli bir kaygı kaynağı olan klinik bir sorundur.

2.1.1.Tanım

Postterm gebelik için uluslararası kabul edilen tanım,son menstrüasyondan itibaren sayıldığında tamamlanmış 42 hafta ya da 294 gün ve daha fazlasıdır.41 0/7 ile 41 6/7 gebelik haftası arasındaki gebelikler de geç-term gebelik olarak tanımlanır.

2.1.2.Tanı

Yukarıda post-term tanımını düşündüğümüzde ovulasyonun gerçekleşme zamanını son menstrüasyon başlangıcından 2 hafta sonra olarak kabul ederiz.Gecikmiş ovulasyon durumunda ya da son menstrüasyon tarihinin yanlış hatırlanması nedeniyle EDD (estimated date of delivery,tahmini doğum zamanı) hesaplanması doğru sonucu vermez.Uzayan gebelik postterm gebelik olmayabilir.Son menstrüasyon günü doğru hatırlanması bile siklus değişiklikleri nedeniyle tek başına güvenli olmayacaktır.Fetal hareketlerin ilk hissedilği zaman da sadece ipucu verip tek başına güvenli değildir.

Mümkünse ilk 3 aylık dönemde yapılan CRL ölçümü,EDD'yi belirlemek için en güvenilir yoldur(86,87).Gebelik haftası 22+0 öncesinde EDD'yi doğrulayan ya da revize eden sonografik bir muayene yoksa gebelik suboptimal tarihlendirilmektedir.Bu durum sözkonusu olduğunda ve son menstrüasyon tarihiyle belirlenen EDD arasında uyumsuzluk varsa gebeliğin takibinde 3 ve ya 4 hafta aralarla seri ölçümler yapıp fetal büyüme takip edilmelidir(88).

Yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan hastalarda gebelik yaşı döllenme tarihinin bilinmesiyle hesaplanabilir.

İkiz gebelikler için de uzayan gebelik kavramından bahsetmemiz gerekirse tekil gebeliklerden, gebelik yaşına bağlı olarak morbidite ve mortalite anlamında büyük farklılık göstermektedir. Tekil gebeliklerde olduğu gibi net olarak bir gün tanımı yapılmısa da yapılan çalışmalarda mortalite ve morbidite artışının görüldüğü gebelik haftaları kılavuz alınır. Özellikle ikiz gebeliğin koryonite tayini doğum zamanlaması gerektiğinde de çok önemlidir. Komplike olamayan dikoryonik ikiz gebeliklerde doğumun 38+0 ile 38+6 arasında yapılması önerilirken, monokoryonik ikizlerle ilgili daha çok çalışma gerekli olup 34+0 ile 37+6 arası gebelik haftasında doğumu önermektedir. Bunun yanısıra büyük referans merkezleri de 36+0 ile 36+6 gebelik haftaları arasında komplike monokoryonik ve ya dikoryonik ikiz gebeliklerin doğumunu önermektedir. Bu noktada prematürite ve fetal ölüm riski arasındaki dengenin kurulması en önemlisidir(90,91).

Bunlara rağmen tek başına son menstrüasyon gününe güvenmemekle birlikte gerçek uzamış gebeliği saptayan duyarlı bir yöntem olmadığı için 42 haftayı tamamladığı sonucuna varılan tüm gebeler uzamış gebelik gibi takip edilmeli ve yönetilmelidir. Gebelik yaşının saptanıp post-term tanısının konulmasında son menstrüasyon günü ve erken dönem ultrasonografiyi kombine etmek en güvenilir yoldur. Gebelik haftası 22+0 dan küçük yapılan sonografik muayene mevcut olan durumlarda aşağıdaki tablo kullanılarak EDD hesaplanmalıdır(89).

Tablo-1: Muhtemel doğum tarihini SAT-ultrason uyumsuzluğuna göre yeniden belirlenmesi

Son menstrüasyon gününe göre hesaplanangebelik yaşı (hafta+gün)	Ultrasona göre hesaplanan gestasyonel yaş son menstrüasyon gününe göre hesaplandan daha fazla fark gösteriyorsa gestasyonel yaş ultrasona göre hesaplanır:
$\leq 8+6$	5 gün
9+0 dan 13+6 e	7 gün
14+6 dan 15+6 e	7 gün
16+0 dan 21+6 e	10 gün
22+0 dan 27+6 e	14 gün
$\geq 28+0$	21 gün

© 2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. Obstet Gynecol 2017; 129:e150.

Bunlara rağmen tek başına son menstrüasyon gününe güvenmemekle birlikte gerçek uzamış gebeliği saptayan duyarlı bir yöntem olmadığı için 42 haftayı tamamladığı sonucuna varılan tüm gebeler uzamış gebelik gibi takip edilmeli ve yönetilmelidir.

2.1.3.Epidemiyoloji

Post-term gebelik insidansı tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %7'sidir.2008'de yapılan bir çalışmada insidansının %4 ile %19 arasında olduğu belirtilmiştir(92).Görülme sıklığı toplumdan topluma yapılan farklı prosedürlerden kaynaklanır.Birleşik devletlerde elde edilen veriler sonucunda 42 hafta ve üstünde sonlanan gebeliklerin %0,33, 41 hafta ve üzerinde sonlanan gebeliklerin %6,25 oranında olduğu görülmüştür(14).Avrupa'ya baktığımızda bu oran %0,4 ile %8,1 arasında değişmektedir(15).

2.1.4.Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Temel olarak post-term gebeliklerin büyük bir bölümünün nedeni kesin olarak bilinmemektedir.Yapılan çalışmalarda birçok risk faktörü ile ilişki kurulmuştur.En önemlisi annenin önceki gebeliğinin postterm olarak sonlanmasıdır(9,19,20).Etkisi daha düşük (relativ risk <2) diğer risk faktörleri:

Nulliparite

Erkek fetus (21)

İleri anne yaşı

Maternal obezite (22,23)

Maternal,daha az etkiyle paternal postterm doğum tarihleri

Maternal etnik kökendir(İspanyol ırkıdan olmayan beyaz kadınların,Afro-Amerikalı,İspanyol ve Asyalı kadınlardan daha yüksek riske sahip olduğu saptanmıştır.) (24).

Beden kitle indeksinin (BMİ) doğum zamanlamasıyla ilişkisi tam olarak netleştirilememiştir.Fakat obez kadınlarda postterm gebeliğin daha sık görüldüğü gösterilmiştir.Yağ doku hormonal olarak iş görür.Bu durum obez kadınlarda hormon seviyelerinin ve buna bağlı metabolik durumun değişmesine sebep olur.Buradaki

önemli olan nokta maternal obezitenin gebeliğin öncesinde ve devamında diyet, egzersiz kombinasyonu ile değiştirilmesi mümkün olan bir risk faktörü olmasıdır.

Teoride maternal obezite oranının düşürülmesi birçok komplikasyon, mortalite ve morbiditeyi beraberinde getiren post-term gebelik oranlarını olumlu etkileyebilir(25).

Etiyoloji üzerinde durduğumuzda daha önceden de bahsedildiği gibi büyük bir bölümünün nedeni bilinmemektedir. Doğum mekanizmalarının tamamıyla aydınlatılmamış olması uzayan gebeliklerin de nedeninin tam olarak ortaya koyulmasını engellemektedir.

Post-term gebeliklerle ilgili diğer bir gerçek de gestasyonel yaşın doğru saptanamamasından kaynaklanır(16,17). Standart yöntemlerin tek başına kullanılması gebelik yaşının daha ileride hesaplanmasına neden olmaktadır.

Toplumlardaki post-term gebelikler genetik geçiş ile ilişkilendirilebilir. Postterm olarak tanımlanan zaman dilimi içinde dünyaya gelmiş kadınların kendi gebeliklerinin post-term olma riski diğerlerine göre daha yüksektir. Daha önce bahsettiğimiz gibi bir önceki gebeliğinin uzamış olması da bu riski daha da artırır(18,20).

İkiz çalışmalarında da monozigotik ikizlerde kız kardeşi postterm doğum yapan kadınların uzamış gebelik oranlarının arttığı ve dizigotik ikiz kardeşlere göre daha fazla oranda olduğu görülmüştür(24).

Paternal genetik etkinin de postterm gebelik üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir(9).

Çok daha az rastlanır şekilde doğumun başlamasında rol alan hormon seviyelerinin düşük olmasına yol açan sebepler de uzun gebelik süreleriyle ilişkilendirilmiştir.

Plasental sülfataz enzimi,eksikliği ya da etkinliğindeki bir patoloji ile östriol seviyesindeki azalmayla birlikte doğumun zamanında ve spontan olarak başlamasını engeller.X'e bağlı resesif geçişli iktiyoz buna örnektir.Plasental sülfataz eksikliği olan gebeliklerde doğumun gerçekleşme zamanı bu enzim eksikliğinin görülmediği gebeliklerden daha uzun olmakla birlikte büyük bir kısmı 42.haftadan önce doğum yapmaktadır(25,26).

Bunların yanısıra yine nadir olarak fetal hipotalamus,hipofiz yokluğu ya da hipoplazisi ve adrenal hipoplazi ile sonuçlanan anensefali,polihidroamniyos görülmeksizin çoğunlukla postterm gebelik ile sonuçlanır.Anensefali günümüzde rutin gebelik taramalarında saptandığı ve sonlandırıldığı için postterm süresini tamamladıklarını görmemekteyiz(27,28).

2.1.5.Patogenez

Post-term gebeliğin patogenezini net olarak ortaya konulamamıştır.Yukarıda bahsedildiği üzere,yapılan çalışmalarda post-term ile ilişkili bulunan bazı risk faktörleri bulunmuş olsa da patolojinin temelinde hangi mekanizmalar olduğu bilinmemektedir.Günümüzde doğum sürecinin anlaşılmasında yol katedilmiş,özellikle moleküler düzeyde gelişmeler görülmüş olmasına rağmen hala katedilmesi gereken bir yol vardır.Post-term gebeliğin patogenezini daha iyi anlayabilmek,doğum eyleminin patofizyolojisini netleştirmek için doğum eyleminin fizyolojisini mekanizmalarıyla net olarak ortaya koymak gerekmektedir.Ancak bu şekilde post-term gebeliklerde hangi sebeplerle doğum eyleminin başlamadığı anlaşılabilir.

2.1.5.1.Doğum Eyleminin Fizyolojisi

2.1.5.1.1.Doğumun Evreleri

Doğum süreci uterus ve servikte çeşitli mekanizmalarla farklılaşma meydana getirmektedir. Doğum süreci uterus ve servikte meydana gelen major değişiklikler nedeniyle birbirini tamamlayan ardışık 4 evreye bölünür(41,61,71).

Başlangıç-ilk evre,aktivasyon-ikinci evre,ilerleme-üçüncü evre ve son olarak iyileşme-dördüncü evredir.

Bu evreler içinde miyometriumun fizyolojik aşamalarını ele aldığımızda gebeliğin büyük bir bölümünde uterus birçok inhibitor etkiyle sessiz bir durumdadır.bu inhibitörlerden bir bölümü(41,61,72):

- Progesteron
- Prostaglandin (prostaglandin I2)
- Relaksin
- PTH rp (paratiroid hormonu ile ilişkili peptid)
- NO (nitrik oksit)
- CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid)
- ADM/AM (adrenomedüllin)
- VIP (vazoaktif intestinal peptid) şeklindedir.

Gebelikteki bu myometrial sessizlik dönemine ilerde ayrıntılı bahsedilecek olan servikal yumuşama da eşlik etmektedir.Evreleri takiben miyometriumun etkinleşmesi,kontraksiyonlara yanıt kapasitesinin çeşitli mekanizmalarla artması meydana gelmektedir.

Bunlardan kasılma ilişkili proteinlerin (CAPs) ekspresyonlarının artması,spesifik iyon kanallarının etkinlik artışı ve konneksin 43 yapılarındaki artış başta olmak üzere söylenebilir.

Devam eden süreçte myometrial uyarıcı dönem başlayacaktır.Uterotonik olan prostaglandinler ve oksitosin etkisiyle kontraksiyonlar için hazır hale gelecektir.Son evreye gelindiğinde oksitosinin etkisiyle miyometriumun iyileşme dönemi tamamlanacaktır(61,71).

2.1.5.1.2.Doğumu Düzenleyen Fizyolojik ve Biyokimyasal Süreçler

Doğum,haftalar içinde yavaş yavaş oluşan değişikliklerle meydana gelen,fetus ve plasentanın atılmasıyla sona eren miyometrium,desidua,serviks arasında ardışık ve birbirine bağlı komplike bir fizyolojik süreçtir.Bu süreçlerin tanımlanması hala devam etmekte olup mekanizmaların tümü aydınlatılamamıştır.Doğum öncesindeki süreçlerin bir nevi doğum hazırlığının patolojik olması preterm eylem,distosi ve ya miad aşımı gibi durumlara yol açmaktadır.

Doğum eylemini başlatan uyarılar ve süreçler ile ilgili günümüzde teoriler mevcuttur. Bunlar gebeliği devam ettiren etkilerin azalması ya da doğumu başlatan etkilerin artışı düşüncelerini temel alır(29,30).

2.1.5.1.2.1.Miyometriumun Etkisi

Miyometriumun diğer düz kaslar da dahil, çizgili kaslarla karşılaştırıldığında etkili uterin kontraksiyonların oluşturulmasında ve fetusun doğumunda büyük avantajlar sağlayan benzersiz özellikleri vardır. En önemlileri gerçekleşen kasılmalarda düz kas hücrelerinin kısalma derecesinin çizgili kaslardan çok daha fazla olması ve kasılmayla oluşan gücün her yöne yayılabilmesidir. Bu kas lifleri miyometriumda dağınık şekilde bulunur ve liflerin bu şekilde ağsı organizasyonu daha fazla kasılma ve güç üretimine olanak verir. Böylelikle fetusun prezentasyonu ve pozisyonundan bağımsız taşınması olanaklı hale gelir.

Miyometrial kontraksiyon, hücrel kontraktileti baskılayan ya da arttıran proteinleri üreten genlerin transkripsiyonu ile kontrol edilir.

Düz kaslardaki gibi miyometrial kontraksiyonlar oluşurken temel olarak aktin ve miyozinin etkileşimi, adenozin trifosfatı aktive etmesi, adenozin trifosfatın hidrolizi ve gücün ortaya çıkması şeklinde meydana gelir. Bu etkileşim miyozin hafif-zincir kinaz enzimini katalize eder. Kalsiyum, kalsiyum-bağlayıcı düzenleyici bir protein olan kalmoduline bağlanır ve daha sonra miyozin hafif-zincir kinaza bağlanarak onu aktive eder. Hücre içindeki serbest kalsiyum miyometrial kontraktiletinin anahtar modülatörüdür(31,32).

GTP-bağlayıcı proteinler (guanin nükleotid bağlayıcı proteinler) miyometriumda çok sayıda olan ve kontraktile durumunu düzenleyebilen hücre yüzey reseptörleridir. G-proteinler, hücre zarı reseptörlerini efektif enzim ve iyon kanallarına bağlayarak miyometrial kontraktilede önemli rol oynar.

Beta adrenerjik ve PG E2 reseptörlerinin aktive edilmesi, Gas/adenil siklaz/cAMP sinyal iletim yoluyla miyometrial gevşemeyi sağlar(29,33).

Oksitosin reseptörleri, Gaq/Gai/fosfolipaz C reseptör ileti yollarına bağlanır, inositol-1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol düzeylerinde artışa yol açar. Sonucunda hücre içi kalsiyum ve kontraktilite artar(34,35).

Gebelikte miyometriumdaki G-protein düzeylerinde de değişiklikler görülür. Gaq ve Gai konsantrasyonlarında doğum başlangıcı ve sonrasında ciddi bir farklılık görülmezken, Gas seviyelerinin gebe miyometriyumunda daha yüksek düzeylerde olduğu, doğum öncesi term ve preterm dönemlerde konsantrasyonunun düştüğü görülmüştür(36,37). Bu mekanizmalar düşünüldüğünde doğuma kadar uterusun sessizlik durumunu destekleyen süreçlerin baskılanmasının, miyometriumu uyarıcı yolların aktive olmasıyla ortadan kalktığını söyleyebiliriz.

2.1.5.1.2.2. Parakrin ve Otokrin Yolaklar

2.1.5.1.2.2.1. Prostaglandinler

Ağırlıklı olarak parakrin ve otokrin hormonlardır. Bir kısmı miyometriyumda sentezlenen, sekiz farklı G-protein-bağımlı reseptör ailesiyle etkileşir(38). Büyük bir kısmı fosfolipaz A2 ve C'nin membran fosfolipidleri üzerine etki etmesiyle plazma membran kaynaklı araşidonik asit kullanılarak sentezlenir(47,48). Prostaglandin reseptörleri belli prostaglandinlere bağlanmada gösterdikleri spesifikliğe göre sınıflandırılır. PG E2, PG I2 cAMP üzerinden miyometrial sessizliği sürdürebilirken, PG E2 EP2 ve EP3 reseptörleri üzerinden miyometrial kasılmayı etkinleştirebilir(48,49).

Doğum sürecine geçişte metabolizmasında artış olmaktadır(39). Hem preterm hem de term dönemde doğumun başlangıcı için son kontrol yolaklarını düzenleyen hormonal faktörlerin, büyük oranlarda desidua ve fetal membranlardan uterusu prostaglandin E ve F serisinin sentezlerini arttığı görülmüştür.

Doğumda amniyonda, maternal plazmada ve idrarda prostaglandin konsantrasyonları artmıştır. Bunun yanısıra miyometriumdaki düzeylerinin takiben

yükseldiğini düşündüğümüzde doğum sürecinin sonucu değil nedeni olduğu kanıtına ulaşmaktayız(40,41,42).

Prostaglandinler doğum sürecinin başlamasıyla ilişkili olarak geçici ve önemli etkiler oluştururlar.Bunlar senkronize miyometrial kontraksiyonlar,servikal olgunlaşma,miyometriumun oksitosine duyarlılığında artış ve yine oksitosin reseptör konsantrasyonlarında artış şeklindedir(30,44).

Yapılan çalışmalarda eksojen olarak uygulanan prostaglandinlerin gebeliğin herhangi bir döneminde doğumu başlatabileceği gösterilmiştir(43).Bununla birlikte prostaglandin sentez inhibitörlerine dahil olan indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri de miyometrial kontraksiyonu baskılayıp gebelik süresini uzatabilir(30,45,46).

Tüm bu etkilerini düşündüğümüzde prostaglandinlerin doğumda kritik rol oynadığını söyleyebiliriz.Desiduada prostaglandin(PG) F2a ağırlıklıyken,fetal membranlarda,amniyon zarında PG E2 ağırlıklı olarak bulunur ve farklı reseptörler üzerinden uterin sessizliğin ya da uterin aktivitenin sürdürülmesinde etkili olurlar.Bu membranlar arasında 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz (HPGD) enzimi prostaglandin metabolizmasından görevli bir enzim olarak yer alır.PG'leri inaktif prostaglandin metabolitlerine dönüştürür.Sessiz bir uterusun üzerindeki parakrin etkilerin kalkmasının,desidual aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmasıyla PG F2 alfa sentezinin artışı ve doğum sürecinin başladığı görebiliriz.Ayrıca PG E2 servikal olgunlaşmanın sağlanmasında ve fetal membranların rüptüründe,uterus kasılmaları üzerindeki etkisinden daha efektif bir rol oynar(39,41).

2.1.5.1.2.2.2.Progesteron ve Östrojen

Yapılan çalışmalarda progesteron ve östrojen gebeliğin devamını sürdüren,moleküler düzeyde çok yönlü bir güvenlik sisteminin unsurları olarak görülmektedir(50).

Normal bir gebelikte progesteron ve östrojenin plazma seviyeleri ve reseptör duyarlılıkları normalin çok üzerindedir. Bundan kaynaklı olarak gebelik boyunca minimal konsantrasyon değişikliklerinin fizyolojik süreçleri nasıl etkilediğini ortaya koymak zorlaşmaktadır.

Erken gebelik döneminde progesteron reseptör antagonistinin (mifepriston-RU486, onapriston) uygulanması ya da korpus luteumun çıkarılmasının düşüğe yol açması sebebi progesteronun erken gebelik için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır(51,52,53).

Progesteron kontraksiyonla ilişkili proteinlerin (CAP) ekspresyonun azalmasını sağlayan birçok mekanizma ile uterin sessizliği sağlamaktadır. Bunlardan biri de miyometriumdaki efektif kontraksiyonları sağlayan hücreler arası gap junction proteini olan konneksin 43 ekspresyonunu da inhibe etmektedir(55).

Plasentanın progesteron üretimi postmenstrüel haftalarda artmakta ve ilerleyen gebelik haftalarında baskın progesteron kaynağı haline gelmektedir. Bunun yanı sıra progesteronun gebeliğin geç dönemlerdeki etkinliği net olarak ortaya koyulamamıştır(54). Progesteron seviyesindeki düşüş doğum öncesindeki kadınların çoğunda gösterilememiş ve doğum sırasındaki progesteron seviyesi bir hafta öncesiyle benzer bulunmuştur. Bununla birlikte gebeliğin geç dönemlerinde uygulanan progesteronun doğum sürecinin başlamasını geciktirmediği anlaşılmıştır(57,58).

Yapılan çalışmaların da desteklediği üzere progesteron seviyesindeki düşüş doğumun başlaması için şart değildir. Bir taraftan da erken doğum eylem riskini azalttığına dair kanıtlar mevcut olup, etkinliğinin zaman olarak en uygun döneminin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Plasenta, progesteronda olduğu gibi gebelik süresince baskın östrojen üretim kaynağıdır. Fakat progesterondan doğrudan östrojen sentezlenemez. Bu sentez süreci

için C-19 steroid öncülleri olan dehidroepiandrostenedion gereklidir ve fetal adrenal bez tarafından sağlanır(60,61).

Östrojen,miyometriumda kontraksiyon oluşturmaz fakat uterotonik olan L-tipi kalsiyum kanalları ve oksitosin reseptörlerinin ekspresyonlarını arttırır.Böylelikle miyometrium doğum süreci için hazırlanır ve doğumda senkron,güçlü kasılmaların gerçekleştirilmesi için uterin yapı sağlanır(59).

Yapılan çalışmalardan bir diğeri de sistemik östrojen infüzyonunun doğum sürecine olan etkisinin değerlendirilmesi şeklindedir.Bu çalışmada doğumu indüklediğine dair bir bulgu saptanmamış olup sonuçlar östrojenin parakrin ve otokrin etkisi olduğunu desteklemiştir(62).

2.1.5.1.2.2.3.Oksitosin

Oksitosinin,eylemin hangi evresinde aktif görev aldığı hala tartışılmaktadır.Hipotalamusta sentezlenir arka hipofizden pulsantil olarak salınan bu peptid hormonu uzun yıllardır ekzojen olarak uterotonik amacıyla doğum indüksiyonunda kullanılmaktadır.

Başlıca doğumu başlatan mekanizmalarda değil de uterusun efektif kontraksiyonlar oluşturmada rol aldığı düşüncesi daha güçlüdür.Yapılan çalışmalarda kandaki oksitosin düzeyi gebelik boyunca ve doğumun hemen öncesinde büyük farklılıklar göstermemiştir(63,64).Bunun yanında uterustaki oksitosin reseptör düzeyleri gebelik boyunca 200 katına kadar artmakta ve doğum eyleminin erken dönemlerinde maksimum düzeye ulaşmaktadır.Reseptör düzeyindeki bu artış miyometriumun kandaki oksitosin düzeylerine olan duyarlılığını arttırır(65,66,68,69).Yüksek afiniteli spesifik oksitosin reseptörleri amniyon ve *desidua parietal*iste gösterilmiştir fakat bu dokular üzerindeki etkisi net olarak anlaşılamamıştır(65,69).

Doğum süreci üzerindeki etkisi,hücre içindeki biyokimyasal mekanizmaları etkilemek ve uterusun kontraksiyon gücünü arttırmak için oksitosin reseptör

üzerinden ya da reseptör aracısız amniyotik ve desidual prostaglandin üretimini arttırmak şeklindedir.Oksitosin özellikle prostaglandin F2 alfa üretiminde artış görüldüğünde efektifir(65,68,70).

2.1.5.1.2.3.Fetal Endokrin Etkiler

Doğum eyleminin başlamasında miadını doldurmuş bir fetusun etkisinin olduğu düşünülmüştür.Yıllar boyunca doğumun başlayıp devam etmesindeki etkenler tam olarak ortaya koyulamamıştır.Fakat yapılan çalışmalar fetüsün doğum zamanlamasında rolü olduğunu göstermektedir(73,74).

Endokrin mekanizmalardan sonra moleküler düzeyde çalışmalarla mekanizmalar anlaşılmaya çalışılmıştır.Temelde anne ve fetus arasındaki aktif süreçler üzerinde yoğunlaşmıştır(75).

2.1.5.1.2.3.1.Fetal Hipotalamik-hipofiz-adrenal Aksın Aktivasyonu

Fetusun,eylemin başlaması için gönderdiği sinyallerin temelde hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninden kaynaklandığı gösterilmiştir.Bunun yanında bu eksenin zamanından önce aktifleşmesinin preterm eylemlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür(76,77).

Gebeliğin özellikle son yarısında fetal HPA aksının aktifleşmesi fetal kortizol salınımını arttırır(78,79).Kortizolün,glikokortikod geri bildirim etkisinde kalan hipotalamik CRH'dan en önemli farkı,plasental CRH sentezini arttırmasıdır(80).Kortizolün bu şekilde pozitif uyarımı fetusun doğumuna kadar plasental CRH salınımını mümkün kılacaktır.Sitokinler,katekolaminler,asetilkolin ve oksitosin de plasental CRH sentezini arttırır,progesteron ve nitrik oksit azaltırlar.(61).

Maternal plazmadaki CRH düzeyleri ilk 3 ayda düşük olup gebeliğin ortasından itibaren doğuma kadar düzeyi artar.Doğumda zirve yaptığı ve doğum sonrası düştüğü görülmüştür(78,79).CRH düzeylerinde erken ve hızlı bir artış olan kadınlar daha erken doğum yapma eğilimindeyken,yükseliş grafiği daha yavaş olan kadınlar ise daha sonra doğum yapma eğilimi göstermektedir.CRH doğum zamanlamasıyla olan bu ilişkisi nedeniyle sunulan hipotezde plasental saat olarak adlandırılmıştır(81).Bunun yanında maternal kanda 28.-30. gebelik haftalarında bakılan CRH düzeylerine göre erken doğum açısından risk artışı olan gebelerin saptanması mümkün olabilir(82).

CRH'ın myometrium üstüne kontraksiyon oluşturuvcu bir etkisi yoktur.Fakat plasental CRH myometriumu oksitosin için daha duyarlı hale getirir.Amniyon,koryon ve desiduaadaki prostaglandin sentezini arttırır(82).Diğer taraftan glukortikoidler de fetal membranlardan prostaglandin üretimini arttırır,kortizol koryonik prostaglandin dehidrojenaz aktivitesini inhibe ederek metabolizmayı engeller(61,81).

Yukarda bahsedilen fizyolojik doğum mekanizmaları plasenta,anne ve fetus arasında her birinin etkin rol oynadığı hormonal,nörolojik,enflamatuar ve mekanik bir süreç olarak düşünülebilir.Tüm bunlara dayanılarak postterm gebelik patofizyolojisinde doğum eyleminin başlamamasıyla ilgili varsayımsal olarak fikirler ortaya atılmıştır.

Bunlardan biri doğum fizyolojisinde bahsedildiği gibi plasental CRH'ın artış hızı erken doğum yapan kadınlarda yüksek iken,postterm doğum yapan kadınlarda daha düşüktür(83,84).Postterm gebelik,CRH'ı doğumla ilişkilendiren fizyolojik mekanizmaları düzenleyen genlerdeki polimorfizmlere bağlı kalıtsal bir yatkınlıktan kaynaklanabilir.Yine maternal fenotipin ve maternal dokuların obez kadınlarda olağan hormonal sinyallere karşı tepkisini değiştirmesi de muhtemeldir.(85).

Daha öncede bahsedildiği gibi fizyolojik mekanizmalara açıklık getirilmesi,netleştirilmesi patofizyolojinin de anlaşılması için ilk şarttır.

2.1.6.Perinatal Morbidite ve Mortalite

Postterm gebelik maternal morbiditeyle birlikte, fetal morbidite ve mortalite artışıyla da ilişkilidir.Bu artış postterm gebeliklerle ilgili girişimlerin yapılmasından önceki çalışmalarda daha net belirlenmiştir(10).Ayrıca erken ultrasonografinin postterm gebelik tanısında kullanılmasıyla çalışmaya dahil edilen olguların tanısı net olarak konmuş çalışmaların güvenilirliği artmıştır.

42 hafta ve daha üstü gebelik haftasındaki perinatal mortalite oranları incelenmiş olup term doğumla karşılaştırıldıklarında 43.haftada 4 kat,44.haftada 5 ile 7 kata kadar artmış olarak görülmüştür(91,92).

41. gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda,38.- 40. gebelik haftası arasında doğan term yenidoğanlara göre üç kat fazla neonatal mortalite riski mevcuttur(93).Yine yapılan geniş çaplı başka bir araştırmada antepartum fetal mortalite oranları(90,94):

- 40-41 haftada devam eden 1000 gebelik başına 0.86 ile 1.08
- 41-42 haftada devam eden 1000 gebelik başına 1.2 ile 1.27
- 42-43 haftada devam eden 1000 gebelik başına 1.3 ile 1.9
- 43 hafta üzerinde devam eden 1000 gebelik başına 1.58 ile 6.3 şeklinde izlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada geç term olarak tanımlanan 41 hafta ve üstü gebeliklerde de perinatal morbidite ve mortalitenin postterm gebelikteki gibi arttığı,istenmeyen perinatal sonuçların olduğu görülmüştür.Bu nedenle postterm gebelikte risk altındaki fetüsü tanımlarken kullanılan 42 hafta ve üstü tanımlamanın tekrar değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur(70).

Perinatal mortalite artışının altında yatan sebepler intrauterin enfeksiyon,plasentanın yaşlanmasına bağlı plasental yetmezlik,fetal

hipoksi,asfiksi,kord sıkışması sonucu mekonyum aspirasyonunun gelişmesi olarak düşünülmektedir(95,96,97).

Postterm gebelik birçok maternal,fetal ve neonatal dönemdeki komplikasyonla ilişkilidir.Mekonyum aspirasyon sendromu,makrozomi,postmatürite sendromu perinatal morbiditeye dahildir.Yanı sıra neonatal asidemi,5.dakikadaki düşük APGAR skorları,neonatal ensefalpati ve ilk bir yılda bebek ölümü için risk faktörüdür(102,103,104,105).Bu komplikasyonlar temelde fetusun aşırı büyümesi ve yine büyümeye bağlı plasentanın yeterliliğini yitirmesine dayanmaktadır.

2.1.6.1.Makrozomi

Intrauterin büyümenin postterm gebelikte daha uzun olmasına bağlı olarak fetal ağırlığın yüksek olma eğilimi mevcuttur.Postterm fetuslarda daha yüksek makrozomi insidansına sahiptir(98,99).

Makrozomi ile ilişkili anormal doğum ilerleyişi,sezeryan doğum,operatif doğum,omuz distosisi,maternal ve fetal doğum yaralanmaları,genitoüriner laserasyonlar,postpartum kanama ve neonatal metabolik patolojiler gibi riskleri arttırdığı görülmüştür(101,102).Her olguda görülmediği de unutulmamalıdır.

2.1.6.2.Postmatürite Sendromu

Fetal dismatürite olarak da adlandırılan bu durumda fetus normal büyüme seyrine devam etmemektedir.Kronik bir büyüme yetersizliğinin getirdiği fetal özellikleri tanımlamak için kullanılmaktadır.Postterm fetusların yüzde 20'sinde görülmektedir(105,106).

Görünümleri buruşuk,aşırı deskuamasyon görülen,benekli bir cilde sahip;kilo kaybını düşündüren ince bedenli,uzun tırnaklı olup,*vernix caseosa* az ya da hiç yoktur.Genellikle mekonyum geçişi görülür.Fizyolojik olgunlaşma ile görülebileceği gibi,bağırsaklarda ya da fetal hipoksi durumunda da görülebilir.Saçlı derideki kıllar artarken,lanugo çok azalır ya da hiç bulunmaz.Beraberinde oligohidroamniyos postmatürite olasılığını arttırmaktadır(104).Oligohidroamniyos durumunda kord

basısı riski de artmaktadır.Bu fetuslar kord basısı ya da plasental yetmezlik nedeniyle antepartum ve ya intrapartum güven verici olmayan fetal kalp hızı paternleri açısından da daha fazla risk altındadır(108).Ayrıca bu yenidoğanlar hipoglisemi,polisitemi,perinatal asfiksi,kalıcı pulmoner hipertansiyon dahil büyüme kısıtlılığı ile ilişkili morbiditeler ve nörogelişimsel komplikasyonlar için risk altındadır(107).

Mekonyum aspirasyon riski artışı da görülmüştür.Mekonyum aspirasyon sendromu yoğun,kıvamlı mekonyumun azalmış olan amniyon sıvısına salınımıyla intrauterin maruziyet sonucunda neonatal taşipne,siyanoz ve azalmış pulmoner kompliyans ile solunumun işlevinin azalması olarak ortaya çıkar(109).

Postterm gebelikte yapılan çalışmalardan ölü doğum,mekonyum geçişi ya da neonatal asidemi gibi risklerin 39.gebelik haftasına göre 41.gebelik haftasında hatta 40.gebelik haftasında da artmış olduğu gösterilmiştir(110,111).Yine yapılan başka bir çalışmada özellikle 39.gebelik haftası sonrasında hem tüm ölümler hem de açıklanamayan ölü doğum riskinde artış görülmüştür(112).

2.1.7.Yönetim

Uzamış gebeliklerde müdahale zamanı ve tipi kesin kurallarla belirlenmemiştir(92).Postterm gebelikte de daha önce üzerinde durulduğu üzere ilk olarak tanının netleştirilmesi ve gereksiz müdahalenin önlenmesi gerekmektedir.

Her uzamış gebeliğin,gebelik haftasının net olarak belirlenmesi sonrası tüm açılardan değerlendirilip yönetiminin uygun olarak yapılması gereklidir.

Birçok çalışmada antepartum fetal takip 41 ile 42.gebelik haftası arasında başlanmıştır.Daha önce de bahsedildiği gibi 39.gebelik haftasıyla karşılaştırıldığında ölü doğum riskinin 41.gebelik haftasından itibaren arttığı göz önüne alınarak antepartum fetal izlemin başlaması uygundur.Bunun yanısıra açıklanamayan fetal ölümün önlenmesine yönelik doğum öncesindeki fetal takibin etkinliği

değerlendirmek için daha güvenilir çalışmalara ihtiyaç vardır.Fakat etik sebepler nedeniyle yapılamamaktadır.

Fetal izlemin en uygun zamanı ve sayısı net olarak belirlenmemiştir.Yapılan çalışmalar 41+0 ve 42+0 gebelik haftaları arasında haftada iki kez fetal izlem yapılmasını desteklemektedir(70,113).Haftada iki kez amniyotik sıvı ölçümü önemli olup,24 ile 48 saatte azalabileceği gösterilmiştir(114).Umbilikal arter doppleri,uterin arter,orta serebral arter,*duktus venosus* 'un pulsatilite indekslerinin postterm gebelik takibinde yararı olmadığı bilinmektedir(115,116).

Fetal izlem için gebelik yaşının hesaplanması sonrasında ilk olarak fetal iyilik halinin değerlendirilmesidir.Bunun için NST,kontraksiyon stres test,BFP,modifiye biyofizik profil gibi seçenekler vardır.Post-term ve geç-term gebelik haftalarında fetal izlem yöntemlerini karşılaştıran geniş çaplı güvenilir araştırmalar olmamakla birlikte 42 haftanın üzerinde gebelik takibinde birbirine üstünlüklerinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(117,118).

Geç-term ve post-term gebelik haftaları oligohidroamniyos açısından risklidir(119).Yapılan çalışmalar oligohidroamniyos saptanmasında amniyotik sıvı indeksinin yerine en derin tek cep ölçümünün gereksiz müdahaleleri azaltmakla ilişkili olduğu göstermiştir.Postterm gebeliklerde oligohidroamniyos mevcutsa fetal kalp hızı anormalliklerinin sıklılığının arttığı görülmüştür.41+0 gebelik haftasından itibaren oligohidroamniyos tespit edilmişse ya da fetal izlemde bir anormallik saptanmışsa doğum planlanmalıdır.(120,121).

41+0 gebelik haftası ve sonrasında olan riskli gebelik kategorisinde rol almayan gebeliklerde servikal olgunluktan bağımsız olarak doğum indüksiyonu desteklenmektedir.Yapılan çalışmalarda doğum indüksiyonu müdahalesinin perinatal morbiditeyi arttırmadan perinatal mortaliteyi ve sezeryan doğum oranlarını azalttığı düşünülmektedir(4).41.gebelik haftası içinde doğum indüksiyonun ne zaman uygulanacağı net olarak belirlenmemiş olup gebenin bilgilendirilmesi ve fetal izlem koşullarına göre belirlenir(122).

Yine yapılan başka bir çalışmada geç-term ve post-term gebelik haftasında induksiyon ve izlem yöntemlerinin karşılaştırılması sonucunda ölü doğum oranı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(123).

Sonuç olarak 42+0 gebelik haftası itibariyle perinatal mortalite ve morbidite artışı kanıtlarına dayanılarak doğum induksiyonu fetal izlemde bir sıkıntı görülmemesine rağmen planlanır.41+0 gebelik haftasını takiben doğum induksiyonun makul olduğu düşünülmekte ve uygulanmaktadır(3).

Alternatif olarak 41+0 gebelik haftasından 42+0 gebelik haftasına kadar takip planlanabilir.Daha önce bahsedildiği üzere günlük fetal hareketlerin takibi,haftada 2 kez MBPP ve AFI takibiyle izlem yapılabilir.Bu aşamada hastayla konuşarak induksiyonun ve izlemin yarar ve zararlarından bahsedilerek seçenek sunumu yapılabilir.Elimizdeki kanıtlara dayanılarak günümüzde bu haftalar arasındaki antepartum takip yönetiminden uzaklaşıp doğum induksiyonu tercih edilmektedir.

2.1.7.1.Geç-term ve Post-term Gebelikte Doğum İndüksiyonu

Doğum induksiyonu,çeşitli mekanik ya da farmakolojik yöntemlerle uterin kontraksiyonların harekete geçirilmesi olarak tanımlanabilir.Doğum eylemini başlatmak ya da başlamış doğum eylemini hızlandırmak amacıyla kullanımı mümkündür.

Daha öncede doğum fizyolojisinde bahsedildiği üzere tam olarak aydilatılamayan mekanizmalardan biri de serviksin biyokimyasal süreçler sonunda,doğum eyleminde fetusun geçmesine izin verecek ölçüde dilate olmasıdır.

Serviksin temel yapısını oluşturan kollajen,bağ doku matriks ve düz kasların yeniden modellenmesi ve temel serviks yapısının değişmesi servikal olgunlaşma olarak adlandırılır.Servikte gerçekleşen ve mekanizmaları tam bilinmeyen yapısal yeniden modellemenin gerçekleşmemesi,uzamış doğum eylemi ya da post-term gebeliğe neden olabilir(124,125).

Doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaştırma geç-term ve post-term gebeliklerde gerekli durumlarda servikal yapıyı değiştirerek,eş zamanlı uterin kontraksiyonları oluşturarak doğum eylemini gerçekleştirmeyi amaçlar.

2.1.7.1.1.Serviksin Yapısı ve Servikal Yumuşama-Olgunlaşma Fizyolojisi

Serviks,görevi fetusu miadına kadar uterusu tutmak olan uterusun kaudal ucunda bulunan yapıdır. Doğum başladıktan sonra, serviks fetüsün geçişine izin vermek için dilate olur ve daha sonra birkaç dakika içinde uterus kasılması ile birlikte hemostaz sağlayan iç os kapanır. Günümüze kadar birçok araştırma serviksin yeniden yapılanma sürecini araştırmış olsa da,büyüyen bir gebeliğin artan yüküne dayanabilen sağlam halinden yumuşak ve dilatasyona uyum gösteren bir yapıya nasıl geçtiğine dair bilgilerimiz sınırlıdır.

Servikal doku çok daha az hücresel içeriğe sahip,esas olarak kollajenden (%80-90) oluşan bir yapıdadır.Stromal hücre dışı dokunun ayrıca matriküler proteinler,proteoglikanlar,glikozaminoglikanlar ve az miktarda elastin liflerinden oluştuğu bulunmuştur(127,126).Tam aydınlatılmayan bir şekilde kollajen matriks kendini yeniden şekillendirir ve uterin kasılmalarının gücü nedeniyle serviks pasif olarak dilate olmaya başlar.Yapılan çalışmalar kollajen ağının servikse nasıl mekanik kuvvet sağladığı ve kollajen/ekstraselüler matriks oranının gebelikte nasıl değiştiği üzerinde yoğunlaşmıştır.

Gebelikte serviksin mekanik gücünün 2 ana unsura bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki kollajen ağının tipi ve organizasyonu iken ikincisi dokudaki sıvı içeriğinin derecesidir(128).İnsan servikal doku örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda üç farklı kollajen doku bölgesi tanımlanmıştır. Endoservikal kanal çevresinde bir orta bölge bulunmuş olup,servikal dilatasyonu önlemek amaçlı olduğu düşünülmüştür.Bunun dışında endoservikal kanala paralel uzanan biri endoservikal kanal boyunca diğeri serviksin vajinaya doğru dış kenarı boyunca uzanan iki bölge saptanmıştır(129,130).Takiben yapılan çalışmalarda da bu bölgelerin birbirinden bağımsız değil iç içe geçmiş daha karmaşık bir yapı şeklinde

olduğunu desteklemektedir. Özellikle gebe olmayan ya da erken gebelik dönemindeki serviksin kollajen liflerinin iyi organize edilmiş, dokuya stabilizasyon ve dayanıklılık sağlayan bir iskelet görevi gördüğü bildirilmiştir. Serviks gebelikte yeniden şekillenirken bu kollajen iskeletinin düzensizliğinin ve yapısının değişerek farklı aşamalarda yumuşadığı düşünülmektedir. Gebelik ilerledikçe kollajen lifleri arasında aralıkların değiştiği, liflerin şekil ve büyüklük olarak farklılaştığı gösterilmiştir(131,132). Ayrıca yeni verilerde kollajen fibrilleri arasındaki kollajen çapraz bağlarının türü ve derecesinin serviksin mekanik kuvvetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir(133).

İki unsurdan biri olarak bahsettiğimiz serviksin su içeriğinin de yapılan çalışmalarda servikal yumuşamada artmakta olduğu gösterilmiştir. Bu artış daha düzensiz, zayıf bir doku ile sonuçlanmakta, güçlü ve stabil kollajen iskeletini bozan ek mekanizma olduğunu desteklemektedir(131,134,135). Dokulardaki hidrasyonu arttırdığı düşünülen bir glikozaminoglikan olan hyaluronik asit içeriğinde de artış gösterilmiştir. Fakat bu su içeriği artışının nasıl tetiklendiği bilinmemektedir(136,137,138).

Yakın dönem çalışmalarda servikal dokudaki mekanik kuvveti oluşturan ECM'in daha küçük yapıda bileşenleri olduğu keşfedildi. Bunlar içinde kolljen lifleri düzenlemeye yardımcı olduğu bilinen matriküler proteinler ve proteoglikanlar (bazıları: decorin, versican, fibromodulin, biglycan, asporin) bulunmaktadır(139,140,141). Matriküler proteinlerin(bazıları: tenasinler, trombospondinler, SPARC proteinleri) ECM üretim ve düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir(142).

Bunların yanında insan servikal stromal hücreleri, mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü (MiTF-Cx) isminde bir transkripsiyon faktörü sentezlemektedir. Gebelik boyunca bu faktör servikal açılma ve doğumda rol alan genlerin üretimini baskılayarak servikal yeterliliği sağlamaktadır(143,144).

Kollajen ağının değiştiği ve düzensizleştiği mekanizmanın immünolojik sistemle ilişkili olduğu, enflamatuvar yanıt ve matriks metalloproteinazlarının salınması ve kollajen ECM oranını değiştiren enzimlerin artışıyla servikal yumuşamanın bir sonraki aşaması olan olgunlaşmayı sağladığı düşünölmektedir. Yumuşamadan olgunlaşma fazına geçiş, kontraksiyonlar başlamadan haftalar ve ya günler önce başlar.

Seks steroid hormonları da servikal yumuşamanın kontrolünde rol oynar. Progesteron reseptör antagonistlerinin servikal yumuşamayı uyarıcı etkisi prostaglandin sentez inhibitörleriyle engellenemez. Ayrıca östrojen kollajen yıkımını hücre içi mekanizmalarla uyarır. Daha önce bahsedildiği gibi plasental sülfataz eksikliği ve buna bağlı dolaşımdaki estradiol seviyesinin düşüklüğü term dönemde servikal yumuşamanın gerçekleşmemesi durumunu açıklamaktadır(145).

2.1.7.1.2. Servikal Değerlendirme

Serviksin durumunun tanımlanması ve belirli değişkenlerle puanlandırılması hangi gebelerin başarılı ve güvenli bir biçimde indüksiyon alabileceğini ayrıca doğum süresinin tahminini yapabilmek adına belirlenmiştir. Bunun yanısıra herkesçe kabul edilen uygun ve ya elverişsiz serviks tanımı net olarak belli değildir. Servikal değerlendirme yapan çeşitli metodlar serviksi uygun olan ya da olmayan serviksler olarak sınıflandırmıştır.

Bishop skorum sistemi günümüzde en sık kullanılan serviks değerlendirme metodudur. Modifikasyonları serviksin olgunluğunu; dilatasyonu, efasmanı, yoğunluğu, serviksin pozisyonu ve prezente olan fetus bölümünün seviyesini kullanarak hesaplamışlardır. En önemlisi dilatasyon olarak bilinmektedir(146,147).

Tablo-2:Bishop Skorlaması

ETKEN	PUANLAMA			
	0	1	2	3
Açılma (cm) (ostium eksternum)	0	1-2	3-4	>4
Silinme (%) servikal kısmın	0-30	40-50	60-70	>80
Bebek kafasının durumu (cm) iskial spina ile ilişkisi	-3	-2	-1/0	+1/+2
Serviksin kıvamı	Sert	orta	yumuşak	-

Sınırlı olmasına rağmen fetal fibronektin ve servikal uzunluğun monografik olarak ölçümünden daha başarılı indüksiyon öngörüsüne sahiptir(148).

Olumsuz ya da olumlu bir puan için evrensel bir kabul yoktur.Daha yüksek Bishop skorları daha yüksek vajinal doğum şansı ile ilişkili bulunmuştur(149,150,151).Daha düşük skorlar da daha yüksek sezaryen doğum oranı ile ilişkili bulunmuştur(152).

Bishop skorlaması kullanarak birçok klinisyen ≥ 6 skorunu olumlu ve ≤ 3 skorunu olumsuz olarak değerlendirmektedir,4 ve 5 skorları gri bölge olarak ifade edilmektedir(153).Serviks durumu uygunsa oksitosin servikal olgunlaşma olmadan uygulanır.Serviks elverişsiz ise indüksiyon süresini en aza indirmek ve vajinal doğum olasılığını arttırmak için genellikle indüksiyondan önce servikal olgunlaşma için çeşitli yöntemler uygulanır.Bu ajanların seçimine ilişkin net ve kesin kurallar yoktur.Bunlardan biri farmakolojik ajanlar olan prostaglandinlerin kullanımındır.

2.1.7.1.3.Prostaglandinler

Servikal olgunlaşmaya ve miyometrial kontraksiyonlara neden olan çeşitli biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliği oluştururlar.Mekanik yöntemlere alternatifidirler.Ekzojen prostaglandinlerin uygulanması kollajenazın

aktivasyonuna,ECM'in yeniden şekillenmesine ve uterin kasılmalara neden olur(154).Uterin kontraksiyonu arttırmaları doğum eylemi indüksiyonu için oksitosin gerekliliğini azaltmaktadır(156,157).Bunun yanısıra aşırı bir uterin aktiviteye yol açma olasılıkları fetal kalp hızı anormalliklerine yol açabilir.

Prostaglandinler,sezeryan doğum öyküsü,konjenital uterin anomali onarımı ya da myometriyumun ciddi hasarlandığı intramyometrial myomektomi gibi geçirilmiş büyük uterin cerrahi durumlarında hem servikal olgunlaşma hem de doğum indüksiyonu için uterus tüptür riskinde artış yaratmaları nedeniyle kontrendikedir(157).

Prostaglandinler servikal olgunlaşma için uygulama sırasında mevcut uterin aktiviteye dikkat edilerek uygulanmaktadır.10 dakikada 2 ve daha fazla ağırlı efektif kontraksiyon varsa uygulamadan kaçınılmaktadır.Tekrarlanan uygulamalarda uygulama geciktirilmeli kümülatif uterotonik etki göz önünde tutulmaktadır.

Yan etkileri olarak taşisistol,ateş,titreme,kusma ve ishal sayılmaktadır.Yan etkilerin sıklığı prostoglandin tipine,doza ve uygulama yoluna bağlanmaktadır.Oral uygulama durumunda yan etkiler daha sık görülmektedir(158).

Tüm bunlar düşünüldüğünde servikal olgunlaşma için optimal tip,uygulama yolu,sıklığı ve dozu net olarak belirlenmemiştir.

2.1.7.1.3.1.Misoprostol (PGE1-Cytotec®)

100 ve 200 mcg'lık tabletler halinde bulunan sentetik prostoglandin E1 analogudur.1988'den beri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların neden olduğu peptik ülserin tedavi ve önlenmesinde endikedir.1990'lı yıllarda oral kullanımıyla uterin kontraksiyonlara sebep olduğu görülmüştür. Bununla birlikte misoprostol obstetrik ve jinekoloji pratiğinde doğum indüksiyonu, abortusların tıbbi tahliyesi, postpartum kanama tedavisi ve cerrahi işlem öncesi servikal olgunlaşma gibi çeşitli endikasyonlarda kullanılır.Bu endikasyonlar FDA tarafından onaylanmamış olmasına rağmen 2002 yılında doğum indüksiyonu için kullanımı mutlak

kontrendikasyon olmaktan çıkarılmıştır. Birinci, ikinci trimester ve term gebeliklerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Sezaryen doğum oranını anlamlı olarak azaltmakta, vaginal doğum süresini kısaltmakta olduğu gösterilmiştir(124,159).

Misoprostol diğer sentetik prostaglandin analoglarına göre uzun raf ömürlü olması, soğuk depolama ihtiyacı göstermemesi, kolay uygulanabilir olması ve temin kısıtlılığının olmaması gibi avantajlara sahiptir(160,161).

Oral, bukkal, sublingual, vajinal ve rektal olarak uygulanabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda vajinal uygulamanın oral uygulamaya göre daha yavaş emilimi olduğunu, plazma seviyesinin daha düşük olmasına rağmen serviks ve uterin kontraksiyonlar oluşturmada daha etkin olduğu gösterilmiştir(162).

Misoprostolün servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu açısından güvenilirliğini araştıran çalışmalarda anlamlı bir istatistiksel perinatal yan etki saptanmamıştır. Bulantı, kusma, ishal, ateş, üşüme, servikal olgunlaşma ve dilatasyona neden olmaktadır ve bu etkileri doz bağımlıdır. Analjezi için alınan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan etkilenmez ve bilinen ilaç etkileşimi yoktur(163,164).

ACOG misoprostolün uygun koşullarda kullanımının servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyon ajanı olarak diğer prostglandin ajanları kadar güvenli ve etkili görüldüğünü belirtmektedir(5).

Servikal olgunlaşma için birçok oral misoprostol çalışmasına rağmen optimum oral doz, doz aralığı ve maksimum doz konusunda net bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Önerilen seçeneklerden biri 50 mcg'lık bir rejimi maksimum 4 doz şeklinde en fazla 4 saatte bir şekilde kullanmaktır. Gerekirse son misoprostol dozundan 4 saat sonra oksitosin başlanabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü her iki saatte bir 25 mcg önermektedir(165,166). Yapılan iki sistematik derlemede de 2 saatlik aralıklarla 20 ve ya 25 mcg'lık misoprostol dozları önerilmektedir(7,166).

Vajinal uygulamasında güvenilir dozun 25 mcg olduğu gösterilmiş olup yüksek dozlarda uterin hiperstimülasyon ve mekonyumlu bebek insidansını arttırmıştır. Bu nedenle misoprostol uygulanan hastanın terin aktivite ve fetal kalp atımı açısından sürekli monitörize edilmesi önerilmektedir(159).

2.1.7.1.3.2.Dinoproston (PGE2-Propess®)

Endojen prostaglandin E2 ile kimyasal olarak aynı yapıdadır.Preparatları lokal olarak,intravajinal,intraservikal jel ve kontrollü salınımlı intravajinal ovül olarak kullanılmaktadır.Servikal olgunlaşmayı çeşitli mekanizmalarla sağlamaktadır. Bunlardan ilki kollajenaz ve elastaz aktivitesini arttırarak ekstraselüler dokunun değişip serviksin yumuşamasıdır.Glikozaminoglikan,dermatan sülfat seviyeleri artar ve servikte esneklik artışı meydana gelir.Serviks ve uterustaki düz kasları etkiler,servikte dilatasyonu sağlamak amaçlı düz kasları gevşetirken fundusta myometrial kontraksiyon oluşturmaktadır.Ayrıca myometriumdaki hücreler arası iletiyi arttırır.Bu etkiyle uterusu oksitosine daha duyarlı hale getirmektedir(124,168). Gebe olmayan bir uterusta,düz kasın gevşemesine neden olmaktadırken gebe bir uterusta kontraksiyon oluşturmaktadır.Prostaglandin E2 'nin farmakolojik etkisi gebelikle ilişkilidir. Term dönemdeki uterusun cevabının daha fazla olduğu görülmüştür(169).

Servikal olgunlaşma için FDA tarafından onaylanan iki ticari formu bulunmaktadır.Bunlardan biri intravajinal ovül diğeri de jel formudur.Her iki formülasyonu da soğuk depolama ihtiyacı göstermektedir.PG E2 yüksek oranda akciğer,daha düşük oranda karaciğer ve böbrekler yoluyla elimine edilir.1-3 dakika olarak tahmin edilen yarılanma ömrü ile hızla dolaşımdan uzaklaştırılır(170).

Vajinal ovül servikal jel ile karşılaştırıldığında PG E2 seviyelerinde daha kademelidir artış ve daha uzun etki süresi sağlamaktadır.Bunun yanında jel bir hekim tarafından uygulanmalı fakat ovülün yerleştirilmesi daha kolaydır ve gereken durumlarda hızlıca çıkartılabilir(171,172).Her iki formu da misoprostolden pahalıdır.

Ovül formu saatte 0.3 mg PG E2 salınımı yapmakla birlikte ovül 10 mg dinoproston içerir.24 saate kadar servikal olgunlaşma yetersiz olursa çıkarılmalıdır.Aktif doğum eylemini oluşturana kadar yerinde bırakılır.Oksitosin kullanımına kontrendikasyon olan bir kontraksiyon ya da fetal kalp anormallikleri olmadığı sürece,oksitosin ovülün çıkartılmasından 30 dakikayı geçen bir sürede başlanabilmektedir.Nihai doz sonrasında oksitosinin başlaması arasındaki zaman aralığı uterin taşisistol potansiyeli nedeniyle 6 ile 12 saat sonra olmalıdır.

Dinoproston kullanımı sonrası temel komplikasyon uterin hiperstimülasyon ve fetal kalp atımında güven verici olmayan değişikliklerdir.Bu durumlarda jel form için söz konusu olmamakla birlikte ilk olarak ovül formu çıkarılmakta,gerekli hallerde terbutalin verilmesiyle değişiklikler geriye döndürülebilmektedir(124,169,170).

Standart servikal olgunlaşma ajanlarından ve indüksiyondan kaçınmak isteyen gebeler için,membran sıyırma (stripping) yapılması post-term gebelik insidansını azaltmaktadır(173).Fakat membran sıyırma klinik olarak daha düşük sezaryen oranı ya da daha iyi perinatal sonuçlar gibi önemli birçok durumla ilişkilendirilememiştir.Bu nedenle uygulama kararı hasta bazında bireyselleştirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda yapılması için net bir gebelik haftası belirlenmemiş olup en az 39+0 gebelik haftasında doğum planlanması durumunda yapılması önerilmektedir.Maternal ve neonatal sonuçları etkilemeden spontane doğum başlangıç oranını arttırmıştır(174).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ekim 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif ve randomize bir çalışma olarak yapıldı.

Çalışmamız 04.09.2019 tarihinde etik kurul onayı almıştır.Hastaların çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri sorulmuş,çalışmaya katılma kararı alan hastalara çalışma anlatılmış ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Bu çalışmaya 41 ve daha büyük gebelik haftasında bulunan,fetal kardiyak aktivitesi pozitif olan,Bishop skoru uygun olmayan,baş prezentasyonunda olan toplam 102 adet gebe dahil edilmiştir.Aşağıda belirtilen özelliklere sahip:

- Doğum eylemi başlayanlar,
- Membran rüptürü olanlar,
- Geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan hastalar,
- Sefalopelvik uygunsuzluk,
- Bilinen bir fetal anomali durumu,
- Daha önce zor doğum öyküsü olan hastalar,
- Misoprostol ve dinoproston kullanımına duyarlılığı ve kontrendikasyonu olan hastalar,
- Çoğul gebelikler,
- Plasenta previa ve ya vajinal kanamalı hastalar,
- Koryoamniyonit olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastanemize başvuran hastaların gestasyonel yaşı, son adet tarihleri ve erken ultrasonografi bulgular ile belirlendi. Anamnezleri alındı, fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Rutin yatış tetkiklerinin tümü ultrasonografi muayene bulgularıyla kaydedildi. Tüm gebelerin kardiyotokografi ile fetal kalp traseleri ve uterin kontraksiyonları değerlendirildi. Ayrıca tümünün servikal muayeneleri yapılarak Bishop skorları belirlendi ve kaydedildi.

İki grup hasta takip edildi:

1. Misoprostol grubundaki 41 ve üstünde gebelik haftasında olan 51 gebeye, 25 mikrogram misoprostol (Cytotec®) oral olarak yaklaşık 20 cc suyla 3 saatte bir uygulandı. Maksimum 5 dozu geçmeyecek şekilde planlandı. Hastalar sürekli olarak kardiyotokografi ve servikal muayene ile takip edildi.

2. Dinoproston grubundaki 41 ve üstünde gebelik haftasında olan 51 gebeye 10 mg dinoproston içeren (Propess®) ovül intravajinal olarak posterior fornikse yerleştirildi. Hastalar sürekli olarak kardiyotokografi ile fetal monitorizasyonları yapıldı. Servikal muayene ile Bishop skorları takip edildi. Servikal değişikliğe göre 24 saate kadar intravajinal tutulan ovül tek doz olarak kullanıldı. Etkili kontraksiyonlarla aktif travaya giren hastalarda ovül çıkarıldı.

Her iki grupta da ajanların kullanımlarının sonlandırılması ya da doz tamamlanması durumunda doğum gerçekleşmemiş ve Bishop skoruyla birlikte kontraksiyonlara göre oksitosin kullanımı gerekliliği durumunda düşük doz oksitosin protokolü başlanarak 500 cc % 5 dekstrozu içine 5 ünite Synpitan® amp. konularak hazırlan infüzyon intravenöz olarak 2 mü/dk dozunda başlanarak ve her 20 dakikada bir 2 mü/dk arttırılarak infüze edildi. Maksimum 36mÜ/dk oksitosin dozu kullanıldı. Hastalar sürekli olarak servikal muayene ve kardiyotokograf ile takip edildi.

Tüm hasta grupları doğumhanede takip edilip, belli aralıklarla servikal muayeneye alındı. Fetüsler kardiyotokograf ile yakın olarak sürekli izlendi. Kardiyotokografik bulgular değerlendirilirken; bazal fetal kalp hızı 120-160 atım/dk

olarak kabul edildi. 160 atım/dk'nın üzeri fetal taşisistol olarak değerlendirildi.30 dakikalık bir periyotta ortalama 10 dakika içinde 5'ten fazla uterin kontraksiyon taşisistol olarak adlandırıldı.Fetal kalp atımında anormalliklerin eşlik edip etmediği belirtildi.Uterin kontraksiyonların en az 2 dakika sürmesine terin hipertonus denildi.Hiperstimülasyon taşisistol ile birlikte fetal kalp atımlarında deselerasyon izlenmesi olarak ifade edildi.

Vajinal ya da sezaryen doğum sonrasında normalden fazla ve uterin gevşeme ile birlikte olan kanamalar atoni kanaması olarak değerlendirildi.Gerekli medikal tedaviler uygulandı.

3.1.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma,yaşları 19 ile 38 arasında değişmekte olan toplam 102 gebe ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 25.27 ± 4.88 , medyan yaş 24'tür. BISHOP skorları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.53 ± 0.90 , medyan skor 3'tür. Olgular 51 kişilik "Misoprostol" ve "Dinoprostol" olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir.

Tablo 3:Çalışma parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min-Max	Ort±SD (medyan)
Yaş	19-38	25,27±4,88 (24)
BMI	23,3-39,06	29,33±3,41 (28,2)
Gravide	1-8	2,27±1,35 (2)
Parite	0-5	1,05±1,12 (1)
Gestasyonel Yaşı(hafta)	41-43,83	41,52±0,55 (41,4)
BISHOP Skoru	0-5	2,53±0,9 (3)
Aktif ağruların ind'dan kaç saat sonra başladığı	0,5-14,5	2,68±1,98 (2,5)
Aktif travaya ind'dan kaç saat sonra girdiği	3-26	9,36±4,80 (8)
İlk 12 saatte BISHOP skoru değişikliği	2-13	9,94±3,09 (11)
Yatış itibariyle kaç saate doğumun gerçekleştiği	2-30	13,45±6,57 (12)
Doğum Kilosu (gram)	2565-4210	3406,1±330,21 (3415)
APGAR 1.dk	8-10	8,72±0,51 (9)
Yatış günü	1-6	2,19±0,9 (2)
Maliyet (\$)	10,06-2111,11	120,21±207,09 (86)

Olguların BMI düzeyleri 23.3 kg/m^2 ile 39.06 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalaması 29.33 ± 3.41 , medyanı 28.2 kg/m^2 'dir. Gravida sayıları 1-8 arasında, ortalaması 2.27 ± 1.35 , medyanı 2'dir. Parite sayıları 0-5 arasında , ortalaması 1.05 ± 1.12 , medyanı 1'dir.

Gestasyonel yaş 41 ile 43+5 hf arasında değişmekte olup, ortalaması 41.52 ± 0.55 , medyanı 41.4'tür.

BISHOP skorları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.53 ± 0.90 , medyan skor 3'tür.

Aktif ağrıların indüksiyondan sonra başlama süreleri 30 dk ile 14.5 saat arasında değişmekte olup, ortalaması 2.68 ± 1.98 , medyan süre 2.5 saattir. İndüksiyondan sonra aktif travaya giriş süresi 3 ile 26 saat arasında değişmekte olup, ortalaması 9.36 ± 4.80 , medyanu 8 saattir. İlk 12 saatteki BISHOP skoru değişikliği 2 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalaması 9.94 ± 3.09 , medyanı 11'dir.

Yatış itibari ile doğuma kadar geçen süre 2 ile 30 saat arasında değişmekte olup, ortalaması 13.45 ± 6.57 , medyanı 12 saattir.

Bebeğin doğum kilosu 2565 gr ile 4210 gr arasında değişmekte olup, ortalaması 3406.1 ± 330.21 , medyanı 3415 gramdır.

1.dk apgar skorları 8 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 8.72 ± 0.51 , medyanı 9'dur.

Yatış günü 1 ile 6 gün arasında olup, ortalaması 2.19 ± 0.9 , medyanı 2 gündür.

Maliyet 10.06 ile 2111.11 \$ arasında değişmekte olup, ortalaması 120.21 ± 207.09 , medyanı 86 \$'dır.

Tablo 4: Çalışma parametrelerinin dağılımları

		n	%
Gebelik	Nullipar	42	41,2
	Multipar	60	58,8
Sigara	Var	13	12,7
	Yok	89	87,3
Obstetrik Komplikasyonlar	Yok	76	74,5
	Fetal Distres	21	20,6
	İlerlemeyen Travay	5	4,9
Taşisistol	Var	16	15,7
	Yok	86	84,3
Hiperstimülasyon	Var	4	3,9
	Yok	98	96,1
Oksitosin gerekliliği	Var	4	3,9
	Yok	98	96,1
Doğum şekli	NSD	73	71,6
	C/S	29	28,4
Koryoamnionit	Var	3	2,9
	Yok	99	97,1
Müdahaleli doğum	Yok	102	100
Postpartum Hemoraji	Var	3	2,9
	Yok	99	97,1
GDM	Yok	102	100
Hipertansiyon	Var	4	3,9
	Yok	98	96,1
Yan Etki	Var	10	9,8
	Yok	92	90,2

Gebelerin %41.2'si nullipar, %58.8'i multipardır. %12.7'si sigara kullanmaktadır. %74.5'inde obstetrik komplikasyon görülmezken, %20.6'sında fetal distress, %4.9'unda ilerlemeyen travay görülmüştür.

Olguların %15.7'sinde taşisistol, %3.9'unda hiperstimülasyon görülmüştür. %3.9'unda oksitosin gerekliliği olmuştur.

Olguların %71.6'sı normal doğum yaparken, %28.4'ü sezeryan ile doğum yapmıştır.

Olguların %2.9'unda koryoamnionit, %2.9'unda postpartum hemoraji, %3.9'unda hipertansiyon görülürken, hiçbir olguda müdahaleli doğum ve gestasyonel diyabet görülmemiştir. %9.8'inde yan etki görülmüştür.

Tablo 5: Grupların genel özellikler açısından değerlendirilmesi

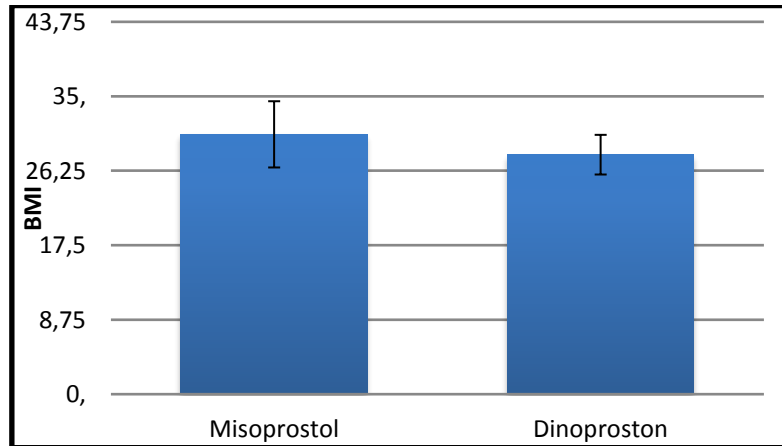
	Misoprostol		Dinoproston		p
	Min-Max	Ort±SD (medyan)	Min-Max	Ort±SD (medyan)	
Yaş	19-38	25,27±5,58 (23)	19-37	25,27±4,13 (24)	0,448
BMI	24,3-39,06	30,53±3,89 (30,8)	23,3-33,6	28,14±2,33 (27,4)	0,002*
Gravide	1-5	2,16±1,3 (2)	1-8	2,39±1,4 (2)	0,291
Parite	0-3	1,04±1,13 (1)	0-5	1,06±1,12 (1)	0,891
Gestasyonel Yaşı(hafta)	41-42,5	41,45±0,51 (41,3)	41-43,83	41,59±0,59 (41,7)	0,193

Mann Whitney U Test

* $p < 0.05$

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Misoprostol grubundaki olguların BMI ortalaması, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p < 0.05$).



Şekil 1: Gruplara göre BMI dağılımı

Gruplar arasında gravida ve parite sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında gestasyonel hafta ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

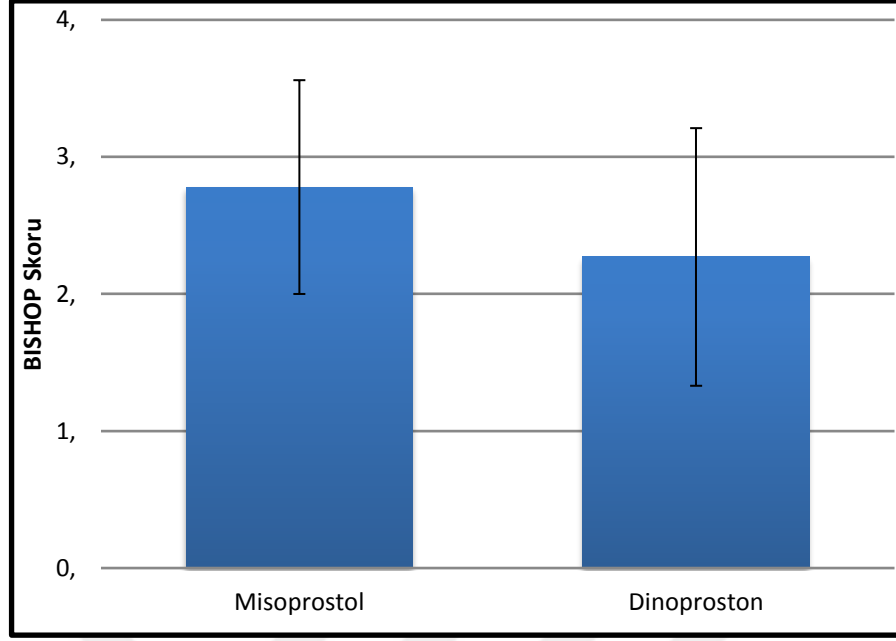
Tablo 6: Grupların doğuma ilişkin parametreler açısından değerlendirilmesi

	Misoprostol		Dinoproston		p
	Min-Max	Ort±SD (medyan)	Min-Max	Ort±SD (medyan)	
BISHOP Skoru	1-4	2,78±0,78 (3)	0-5	2,27±0,94 (2)	0,002*
Aktif ağrıların ind'dan kaç saat sonra başladığı	1-6	2,95±1,41 (3)	0,5-14,5	2,42±2,4 (2)	0,002*
Aktif travaya ind'dan kaç saat sonra girdiği	5-22	9,92±4,91 (8,5)	3-26	8,88±4,71 (8)	0,254
İlk 12 saatte BISHOP skoru değişikliği	4-14	10,39±3,07 (12)	2-15	9,17±3,03 (9)	0,016*
İndüksiyon itibariyle kaç saate doğumun gerçekleştiği	2-30	14,21±7,36 (11)	5-28	12,69±5,64 (13)	0,469
Doğum Kilosu (gram)	2865-4210	3409,61±335,91 (3415)	2565-4175	3402,59±327,72 (3420)	0,984
APGAR 1.dk	8-9	8,71±0,46 (9)	8-10	8,73±0,57 (9)	0,981
Yatış günü	1,5-3	2,26±0,6 (2)	1-6	2,11±1,13 (2)	0,052
Maliyet (\$)	61,49-117,08	78,43±13,69 (74,9)	10,06-2111,1	162,82±289,25 (106,6)	0,000*

Mann Whitney U Test

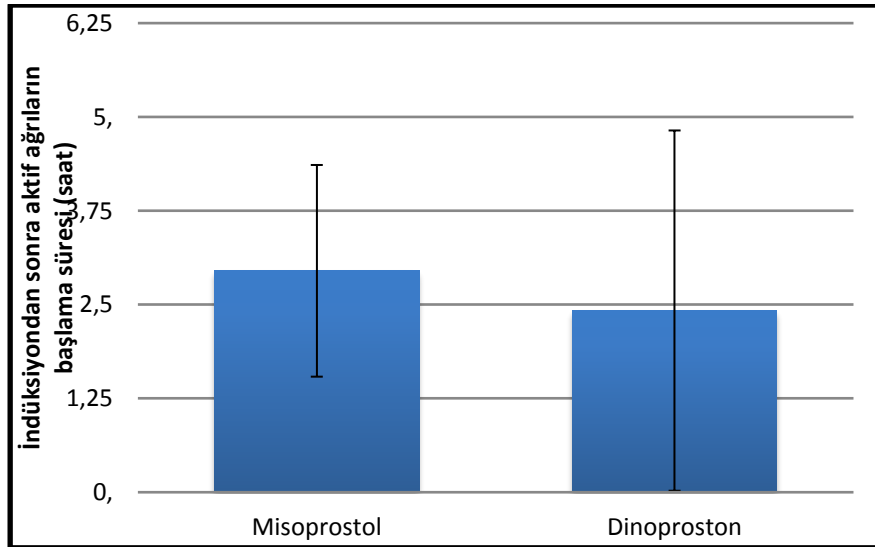
**p<0.05*

Misoprostol grubundaki olguların BISHOP skorları, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$).



Şekil 2: Gruplara göre BISHOP Skoru dağılımı

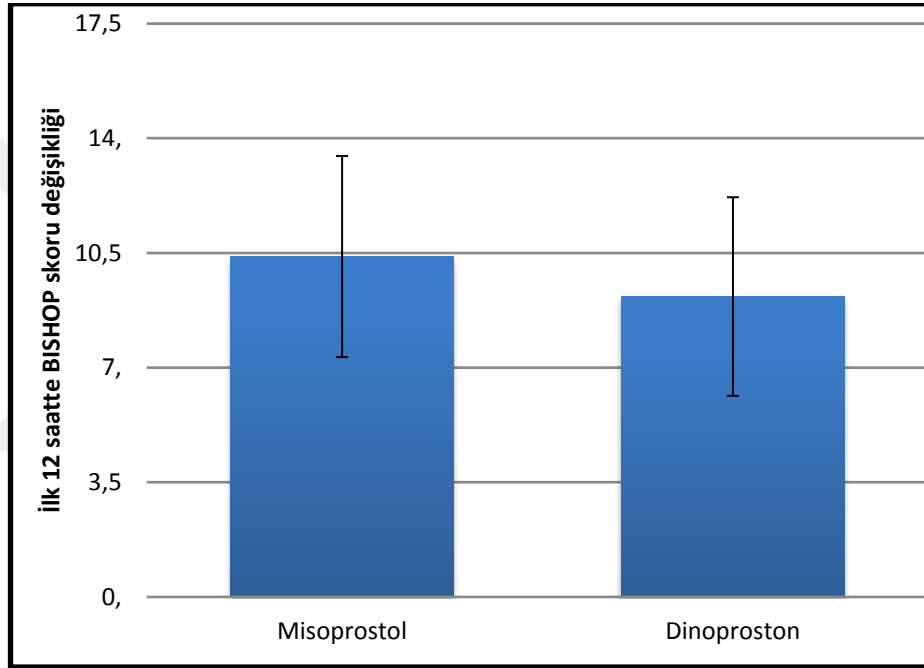
Misoprostol grubunda indüksiyondan sonra aktif ağrıların başlama süresi, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$).



Şekil 3: Gruplara göre indüksiyon sonra aktif ağrıların başlama sürelerinin dağılımı

İndüksiyondan sonra aktif travaya giriş süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Misoprostol grubundaki olguların ilk 12 saatte BISHOP skorlarında görülen değişiklik miktarı, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.016$; $p<0.05$). Bu sonuç sadece bu durum ile değerlendirilmemelidir. Çünkü aktif tavaya giriş süresi başlangıç Bishop skoru ile ilgilidir.



Şekil 4: Gruplara göre ilk 12 saatte BISHOP skoru değişikliğinin dağılımı

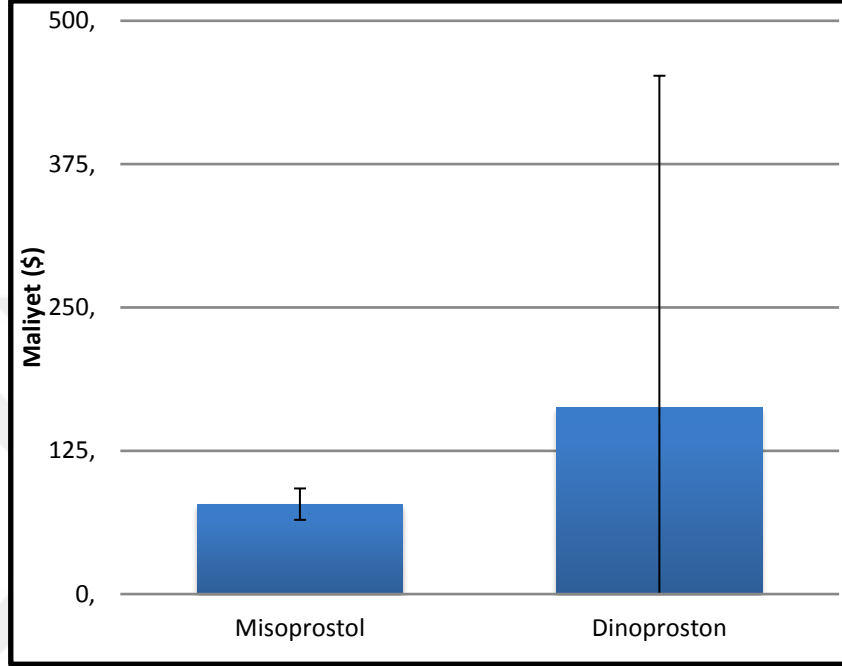
İndüksiyon uygulanması itibari ile doğumun gerçekleşme süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Doğum kiloları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

1.dk APGAR skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Misoprostol grubundaki olguların yatış günü ortalamaları, Dinoproston grubundan daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Misoprostol grubundaki maliyet, Dinoproston grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.000$; $p<0.05$).



Şekil 5: Gruplara göre maliyet dağılımı

Tablo 7: Gruplara ilişkin değerlendirmeler

		Misoprostol	Dinoproston	p
		n (%)	n (%)	
Gebelik	Nullipar	23 (%45,1)	19 (%37,3)	¹ 0,546
	Multipar	28 (%54,9)	32 (%62,7)	
Sigara	Var	6 (%11,8)	7 (%13,7)	¹ 1,000
	Yok	45 (%88,2)	44 (%86,3)	
Obstetrik Komplikasyonlar	Yok	34 (%66,7)	42 (%82,4)	² 0,112
	Fetal Distres	15 (%29,4)	6 (%11,8)	
	İlerlemeyen Travay	2 (%3,9)	3 (%5,9)	
Taşisistol	Var	8 (%15,7)	8 (%15,7)	¹ 1,000
	Yok	43 (%84,3)	43 (%84,3)	
Hiperstimülasyon	Var	0 (%0)	4 (%7,8)	³ 0,118
	Yok	51 (%100)	47 (%92,2)	
Oksitosin gerekliliği	Var	0 (%0)	4 (%7,8)	³ 0,118
	Yok	51 (%100)	47 (%92,2)	
Doğum şekli	NSD	33 (%64,7)	40 (%78,4)	¹ 0,188
	C/S	18 (%35,3)	11 (%21,6)	
Koryoamnionit	Var	3 (%5,9)	0 (%0)	³ 0,243
	Yok	48 (%94,1)	51 (%100)	
Postpartum Hemoroji	Var	0 (%0)	3 (%5,9)	³ 0,243
	Yok	51 (%100)	48 (%94,1)	
Hipertansiyon	Var	2 (%3,9)	2 (%3,9)	³ 1,000
	Yok	49 (%96,1)	49 (%96,1)	
Yan Etki	Var	6 (%11,8)	4 (%7,8)	¹ 0,739
	Yok	45 (%88,2)	47 (%92,2)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi²Fisher Freeman Halton Test³Fisher's Exact Test

Gruplar arasına nullipar/multipar olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasına sigara kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasına obstetrik komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Her iki grupta da taşisistol görülme oranı %15.7 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Dinoprostol grubunda hiperstimülasyon görülme oranı (%7.8), Misoprostol grubundan (%0) daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Dinoprostol grubunda oksitosin gerekliliği görülme oranı (%7.8), Misoprostol grubundan (%0) daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Misoprostol grubunda NSD oranı %64.7, Dinoprostol grubunda %78.4 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasına koryoamnionit, postpartum hemoraji ve hipertansiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Misoprostol grubunda yan etki oranı %11.8, Dinoprostol grubunda %7.8 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ayrıca çalışmamızda her iki grupta da neonatal sonuçlarda yoğun bakım ihtiyacı görülmemiştir.

5.TARTIŞMA

Geç-term gebelik doğum indüksiyonu önerilen,post-term gebelik ise doğum indüksiyonu yapılması gereken durumlardandır.Doğum eyleminin indüklenmesi kararı alındığında ve uygulandığında serviksin durumunun indüksiyon başarısına etkisi büyüktür.Olgunlaşmamış bir serviks doğumun uyarılma başarısını düşürecek,indüksiyonun başarısızlığına ve fetal distrese neden olacaktır.Bu amaçla uzun yıllardır çeşitli farmakolojik ve nonfarmakolojik olan mekanik yöntemler kullanılmıştır.

Serviksin hem olgunlaştırılması hem de hem de doğum indüksiyonun uygulanması için en sık kullanılan farmakolojik yöntem prostaglandinlerdir.Servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonunda kullanılan ajanlardan biri prostaglandin E2'dir.Ancak saklama koşullarının soğuk depo gerektirmesi ve pahalı oluşu nedeniyle başka alternatiflere yönelmeye sebep olmuştur.Bu alternatiflerden biri de prostaglandin E1'dir.Daha ucuz ve saklama koşullarının özel bir şart gerektirmemesi avantajlarından biridir.Dezavantajlarından en uygun doz ve uygulama şeklinin net olarak belirlenmemiş olmasıdır.Ayrıca servikal olgunlaşma için ruhsatlandırılmamış olması da bu ajanın kullanımını sınırlamıştır.Buna rağmen yaygın bir şekilde düşük dozları kullanılmaktadır.

Dünya literatürüne baktığımızda Shetty ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları çalışmada 37 hafta ve üzerinde olan 100 gebeden oluşan misoprostol indüksiyon grubu ve 100 hastadan oluşan dinoprostol indüksiyon grubu oluşturarak 24 saat içinde vajinal yolla gerçekleşen doğum oranları değerlendirmişlerdir. Misoprostol grubunda 100 mikrogram oral misoprostol,dinoprostol grubunda 3 miligramlık tabletler vajinal yolla kullanılmıştır.Uygulanan prostaglandin dozlarında anlamlı bir fark olmamakla birlikte,operatif doğum oranlarında,indüksiyon başlanmasından sonraki 24 saat içinde vajinal yolla gerçekleşen doğum oranı ve neonatal sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).Buna ek olarak misoprostol grubunda oksitosine daha fazla gerek

duyulmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da induksiyon sonrasındaki vajinal doğum oranı Shetty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olarak sonuçlanmıştır(175). Çalışmamızda primipar ve multipar gebeler birlikte analiz edilmiştir. Fakat demografik veriler her iki grupta da parite sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

Young ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları çalışmaya 3 grupta toplam 511 gebe dahil etmiştir. 167 gebeye 50 mikrogram oral misoprostol, 172 gebeye vajinal 25 ila 50 mikrogram arasında misoprostol ve 172 gebeye de 1 ila 2 miligram dinoproston jel intravajinal olarak uygulanmıştır. Çalışmadaki temel sonuç induksiyondan vajinal doğuma kadar olan süre olarak belirlenmiş olup 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışmada belirgin olarak neonatal asidemiyle takip edilen asfiksi düşük doz vajinal misoprostol grubunda ortaya çıkmıştır(176). Çalışmanın temel sonucu göz önüne alındığında bizim çalışmamızda karşılaştığımız 2 grup arasındaki sonuçlarla benzer bulunmaktadır.

Hofmeyr ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları çalışmada 346 gebeye, mililitresinde 1 mikrograma eşdeğer misoprostol titre edilerek 20 mcg/ml ila 40 mcg/ml dozlarında oral olarak verilirken diğer grupta 349 gebeye 2 mg vajinal jel olarak dinoproston uygulanmıştır. Primer sonuç induksiyon sonrası 24 saatte içinde vajinal doğum gerçekleşmeyen hasta oranları olarak belirlenmiştir(177).

Dodd ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları çalışmada misoprostol grubundaki 365 gebeye 20 mikrogram oral misoprostol solüsyonu her iki saatte uygulanırken, dinoproston grubundaki 376 kadına 1 mg ile 2 mg içeren vajinal jel olarak 6 saatte bir dinoproston uygulandı. Çalışmanın temel ölçütü 24 saat içinde vajinal yolla gerçekleşmeyen doğumların oranıydı. Bunun yanında sezeryan, fetal kalp hızı değişiklikleri ve uterin hiperstimülasyon da diğer çalışmalardaki gibi değerlendirilmiştir. Temel sonuç ölçütlerine göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Yine yenidoğan komplikasyonları,

maternal komplikasyonlar ve yan etkiler açısından da her iki grupta fark görülmemiştir. Bunun yanı sıra daha sonra yapılan anketlerde gebelerin yarısından fazlası (%58.5) oral indüksiyon ajanını tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Diğer çalışmalardaki şekliyle misoprostol grubundaki maliyet daha düşük olarak hesaplanmıştır(178). Bizim çalışmamızda da Dodd ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Dällenbach ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmada 100'er gebenin dahil olduğu iki ilaç grubu oluşturulmuştur. Gruplardan birine 20 ila 40 mikrogram oral misoprostol verilirken, diğer gruba 2 miligramlık vajinal dinoproston uygulanmıştır. Bu çalışmada araştırılan temel sonuç 24 saat içinde gerçekleşen vajinal doğum oranlarıydı. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(179). Fetal kalp atım değişiklikleri misoprostol grubunda daha az görülmekle birlikte, maternal ve neonatal komplikasyonlarda da yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir($p>0.05$). Bizim çalışma sonuçlarımızla uyumlu veriler elde edilmiştir.

Gherman ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları çalışmada Bishop skoru 6 ve ya 6'nın altında olan doğum indüksiyonu endikasyonu taşıyan 60 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Misoprostol grubuna 29 gebe 4 saatte bir 50 mikrogram oral olarak misoprostol, dinoproston grubuna 31 gebe dahil edilerek 4 mg intravajinal 4 saatte bir olarak uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarında indüksiyon ajanlarında her iki grupta da benzer uygulama dozlarının olduğu görülmüştür(180). Bunun yanında doğum süresi, neonatal sonuçlar ve uterin hiperstimülasyonu oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0.05$). Misoprostolün oral uygulanması, preindüksiyon olarak servikal olgunlaşma anlamında dinoprostona alternatif olarak düşünülebilir. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla benzer sonuçlar göstermiştir.

Le Roux ve arkadaşları 2002 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmada 3 grubu karşılaştırmışlardır. 573 gebe çalışmaya dahil edilmiş olup 93'ü

çeşitli nedenlerle protokol ihlali oluşturup çalışma dışı kalmıştır. Gruplarda 4 saatte bir 50 mikrogram olarak vajinal misoprostol 120 gebeye, 4 saatte bir 50 mikrogram olarak oral misoprostol yine 120 gebeye ve 6 saatte bir 1 mg olarak vajinal dinoproston 240 gebeye uygulandı. Çalışmadaki temel sonuç 24 saatte gerçekleşen vajinal doğum insidansı olarak belirlenmiştir. Oral misoprostol grubunda, önemli ölçüde daha az hasta (% 39) ilk 24 saat içinde vajinal yolla doğum yapmıştır ve medyan indüksiyonu 22.6 saat daha uzun oldu ($P < .001$). Oral misoprostol grubunda doğum süresi anlamlı olarak daha uzundu. Neonatal komplikasyonlar ve uterin taşisistol açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. (181). Bunun yanında misoprostolün uygulama yolunun, etkinlik üzerinde açıkça bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu farklı etkiler doğru yol olarak yalnızca bir uygulama yolunun benimsenmesi gerektiği anlamına gelmemektedir. Daha kısa sürede doğum planlanan durumlarda vajinal uygulama tercih edilen yol olabilir. Aksine doğumun daha uzun sürede planlanması istenirse misoprostolün oral yoldan uygulanması daha uygun olacak gibi görünmektedir. Bizim çalışmamız temel sonuç gözönüne alındığında Le Roux ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmayla uyumsuz görünmektedir. Bunun nedenini vajinal misoprostol grubundaki Bishop skorlarının daha yüksek olması açıklayabilir

6.SONUÇ

Sonuç olarak servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için her iki ajan da birbirinin alternatifi olarak kullanılabilir.Özellikle kaynak yetersizliği olan ülkelerde yaygın kullanımı sağlamak için düşük maliyet gözönüne alınırken,oral yoldan kullanım kolaylığı için lisanslı düşük dozlu,güvenilir bir formülasyonun geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.Kullanılacak yöntemin seçimi, hastaya ve değerlendirmeyi yapacak olan hekimin tercihine,maliyete,lokal lojistiğe ve hasta tercihine göre değişebilir.Ancak; bu iki ajan hastaya uygulanırken, hasta yakın gözlem altında tutulmalı ve fetüs kardiokografik olarak izlenmelidir.



7.KAYNAKLAR

- 1.American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of postterm pregnancy. Washington, DC: ACOG Technical Bulletin No. 130,1989.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of postterm pregnancy. Washington, DC: ACOG Practice Patterns No. 6,1997.
- 3.American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124:390. Reaffirmed 2019.
4. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD004945.
- 5.ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. (2009). *Obstetrics & Gynecology*, 114(2, Part 1), 386–397.
- 6.Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births:final data for 2002.*Natl Vital Stat Rep* 2003; 52:1.
- 7.Alfirevic, Z., Aflaifel, N., & Weeks, A. (2014). Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 8.Thomas, J., Fairclough, A., Kavanagh, J., & Kelly, A. J. (2014). Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 9.Olesen aW, basso O, Olsen J. an estimate of the tendency to repeat postterm delivery. *epidemiology*. 1999;10:468-9. Olesen aW, basso O, Olsen J. Risk of recurrence of prolongedpregnancy. *br Med J*. 2003a; 326:476.
- 10.Olesen aW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternalcomplications related to postterm delivery: a national register-based study, 1978-1993. *am J Obstet Gynecol*. 2003b;189:222-7.
- 11.Caughey ab, Stotland ne, Washington ae et al. Maternal obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *am J Obstet Gynecol*. 2007;196:155.e1-e6.
- 12.Allen VM, O’Connell CM, Farrell Sa et al. economic implica- tions of method of delivery. *am J Obstst Gynecol*. 2005; 193:192-7.
- 13.Fonseca I, Monga M, Silva J. Postdates pregnancy in an indigent population: the financial burden. *am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1214-6.
- 14.Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep* 2018; 67:1.
- 15.Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, et al. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? *BJOG* 2007; 114:1097.
- 16.Crowley P. interventions for preventing or improving the out-

come of delivery at or beyond term (Cochrane review). in: the Cochrane library, issue 2, 2004. Chichester, uK: John Wiley & Sons, Ltd.

17.Neilson JP. ultrasound for fetal assessment in early pregnancy.

Cochrane database Syst Rev. 2000;2:Cd000182.

18.Oberg AS, Frisell T, Svensson AC, Iliadou AN. Maternal and fetal genetic contributions to postterm birth: familial clustering in a population-based sample of 475,429 Swedish births. *Am J Epidemiol* 2013; 177:531.

19.Alfirevic Z, Walkinshaw Sa. Management of post-term pregnancy: to induce or not? *br J Hosp Med.* 1994;52:218-21.

20.Mogren i, Stenlund H, Hogberg u. Recurrence of prolonged pregnancy. *int J epidemiol.* 1999; 28:253-7.

21.Divon My, Ferber a, nisell H et al. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:1081-3.

22.Usha Kiran TS, Hemmadi S, bethel J et al. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG.* 2005;112:768-72.

23.Stotland NE, Washington ae, Caughey ab. Pre-pregnancy body mass index and length of gestation at term. *am J Obstet Gynecol.* 2007;197:378.e1-e5.

24.Laursen M, bille C, Olesen aW et al. Genetic influence on prolonged gestation: a population-based danish twin study. *am J Obstet Gynecol.* 2004;190:489-94.

25.Taylor NF. Review: placental sulphatase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1982; 5:164.

26.Bedin M, Alsat E, Tanguy G, Cedard L. Placental sulfatase deficiency: clinical and biochemical study of 16 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 10:21.

27.Milic AB, Adamsons K. The relationship between anencephaly and prolonged pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76:102.

28.Doherty I, Norwitz R. Prolonged Pregnancy: When should we intervene? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:519-27.

29.López Bernal A, Rivera J, Europe-Finner GN, et al. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? *Adv Exp Med Biol* 1995; 395:435.

30.Garrioch DB. The effect of indomethacin on spontaneous activity in the isolated human myometrium and on the response to oxytocin and prostaglandin. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:47.

31.Stull JT, Lin PJ, Krueger JK, Trehella J, Zhi G. Myosin light chain kinase: functional domains and structural motifs. *Acta Physiol Scand.* 1998 Dec;164(4):471-82.

32. Stull JT, Kamm KE, Taylor DA. Calcium Control of Smooth Muscle Contractility *Am J Med Sci*. 1988 Oct;296(4):241-5.
33. Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol* 1988; 10:436.
34. Phaneuf S, Europe-Finner GN, Varney M, et al. Oxytocin-stimulated phosphoinositide hydrolysis in human myometrial cells: involvement of pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins. *J Endocrinol* 1993; 136:497.
35. Phaneuf S, Europe-Finner GN, Carrasco MP, et al. Oxytocin signalling in human myometrium. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395:453.
36. Europe-Finner GN, Phaneuf S, Watson SP, López Bernal A. Identification and expression of G-proteins in human myometrium: up-regulation of G α s in pregnancy. *Endocrinology* 1993; 132:2484.
37. Europe-Finner GN, Phaneuf S, Tolkovsky AM, et al. Down-regulation of G α s in human myometrium in term and preterm labor: a mechanism for parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1835.
38. Myatt, L., & Lye, S. J. (2004). Expression, localization and function of prostaglandin receptors in myometrium. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(2), 137–148.
39. Keirse MJNC. Endogenous prostaglandins in human parturition. In: *Human Parturition*, Keirse MJNC, Anderson ABM, Bennebroek-Gravenhorst J (Eds), Leiden University Press, Leiden 1979. p.101.
40. Liggins GC. Initiation of parturition. In: *Fetal Endocrinology*, Novy MJ, Resko JA (Eds), Academic Press, New York 1981. p.211.
41. MacDonald PC. Parturition: Biomolecular and physiologic process. In: *Williams Obstetrics*, 19th ed, Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III (Eds), Appleton & Lange, Connecticut 1993. p.298.
42. Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of human parturition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54:187.
43. Casey, LM, MacDonald, PC. The initiation of labour in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. In: *Seminars in Perinatology*, Creasy, RK, Warshaw, JB, (Eds), Irvine & Stratton, Florida 1986. p. 270.
44. Karim SM, Hillier K. Prostaglandins in the control of animal and human reproduction. *Br Med Bull* 1979; 35:173.
45. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974; 44:787.

46. Wigvist N, Lundström V, Gréen K. Premature labor and indomethacin. *Prostaglandins* 1975; 10:515.
47. Olson, D. M., Zaragoza, D. B., Shallow, M. C., Cook, J. L., Mitchell, B. F., Grigsby, P., & Hirst, J. (2003). Myometrial Activation and Preterm Labour: Evidence Supporting a Role for the Prostaglandin F Receptor—A Review. *Placenta*, 24, S47–S54.
48. Olson, D. M., Ammann C: Role of the Prostaglandins in labour and Prostaglandin Receptor Inhibitors in the prevention of Preterm Labour. *Front Biosci* 12:1329,2007
49. Lyall, F., Lye, S. J., Teoh, T.-G., Cousins, F., Milligan, G., & Robson, S. C. (2002). Expression of G α , Connexin-43, Connexin-26, and EP1, 3, and 4 Receptors in Myometrium of Prelabor Singleton Versus Multiple Gestations and the Effects of Mechanical Stretch and Steroids on G α . *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 9(5), 299–307.
50. Challis JGR, Lye SJ: Parturition. In Knobil E, Neill JD (eds): *The Physiology of Reproduction*, 2nd ed, Vol II. New York, Raven, 1994, p985
51. Peyron R, Aubény E, Targosz V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328:1509.
52. Spitz IM, Bardin CW. Mifepristone (RU 486)—a modulator of progestin and glucocorticoid action. *N Engl J Med* 1993; 329:404.
53. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:759.
54. Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med* 2011; 364:972.
55. Xie, N., Liu, L., Li, Y., Yu, C., Lam, S., Shynlova, O., ... Dong, X. (2012). Expression and Function of Myometrial PSF Suggest a Role in Progesterone Withdrawal and the Initiation of Labor. *Molecular Endocrinology*, 26(8), 1370–1379.
56. Turnbull AC. The endocrine control of labour. In: *Obstetrics*, Turnbull AC, Chamberlain G (Eds), Churchill Livingstone, London 1989. p.189.
57. Haluska GJ, Cook MJ, Novy MJ. Inhibition and augmentation of progesterone production during pregnancy: effects on parturition in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:682.
58. Frydman R, Lelaidier C, Baton-Saint-Mleux C, et al. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992; 80:972.
59. Fuchs AR. The role of oxytocin in parturition. In: *The Physiology and Biochemistry of the Uterus in Pregnancy and Labour*, Huszar G (Ed), CRC Press, Boca Raton 1986. p.163.

60. Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Labor and delivery. In: Normal and Problem Pregnancies, 4th ed, Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (Eds), W.B. Saunders Company, New York 2001. p.353
61. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341:660.
62. Mecnas CA, Giussani DA, Owiny JR, et al. Production of premature delivery in pregnant rhesus monkeys by androstenedione infusion. *Nat Med* 1996; 2:443.
63. Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997; 89:873.
64. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:948.
65. Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997; 89:873.
66. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:948.
67. Nathanielsz PW, Honnabier MB, Mecnas C, et al. Effect of the oxytocin antagonist atosiban (1-deamino-2-D-tyr(OET)-4-thr-8-orn-vasotocin/oxytocin) on nocturnal myometrial contractions, maternal cardiovascular function, transplacental passage, and fetal oxygenation in the pregnant baboon during the last third of gestation. *Biol Reprod* 1997; 57:320.
68. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; 215:1396.
69. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:734.
70. DA, Divon MY, Langer O. Postdate fetal surveillance: is 41 weeks too early? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:91.
71. Word, R., Li, X.-H., Hnat, M., & Carrick, K. (2007). Dynamics of Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition: Mechanisms and Current Concepts. *Seminars in Reproductive Medicine*, 25(1), 069–079.
72. Norwitz, E. R., Bonney, E. A., Snegovskikh, V. V., Williams, M. A., Phillippe, M., Park, J. S., & Abrahams, V. M. (2015). Molecular Regulation of Parturition: The Role of the Decidual Clock. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(11), a023143.
73. Thorbrun GD, Challis JRG, Robinson JS. The endocrinology of parturition. In: Cellular Biology of the Uterus, Wynn RM (Ed), Plenum Press, New York 1977. p.653.
74. Liggins, GC. The onset of labour: An overview. In: The onset of labour: Cellular and integrative mechanisms. A National Institute of Child Health and Human Development Research Planning

Workshop (November 29-December 1, 1987), McNellis, D, Challis, JRG, MacDonald, PC, Nathanielsz, PW, Roberts, JM (Eds), Perinatology Press, Ithaca, New York 1988. p. 1.

75. Huber A, Hudelist G, Czerwenka K, et al. Gene expression profiling of cervical tissue during physiological cervical effacement. *Obstet Gynecol* 2005; 105:91.

76. Whittle, W. L., Patel, F. A., Alfaidy, N., Holloway, A. C., Fraser, M., Gyomory, S., ... Challis, J. R. G. (2001). Glucocorticoid Regulation of Human and Ovine Parturition: The Relationship Between Fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation and Intrauterine Prostaglandin Production. *Biology of Reproduction*, 64(4), 1019–1032.

77. Challis JR, Smith SK: Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 79:163, 2001

78. Campbell EA, Linton EA, Wolfe CD, et al. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1054.

79. Sasaki A, Shinkawa O, Margioris AN, et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor, and delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:224.

80. Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majzoub JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:5244.

81. Challis JR, Matthews SG, Van Meir C, Ramirez MM. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Placenta* 1995; 16:481.

82. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1063.

83. Torricelli M, Ignacchiti e, Giovannelli a et al. Maternal plasma corticotrophin-releasing factor and urocortin levels in post-term pregnancies. *eur J endocrinol*. 2006;154:281-5.

84. Ellis MJ, Livesey JH, Inder WJ et al. Plasma corticotrophin-releasing hormone and unconjugated estriol in human pregnancy: gestational patterns and ability to predict preterm delivery. *am J Obstet Gynecol*. 2002;186:94-9.

85. M. Galal, i. SymondS, H. Murray, F. Petraglia, R. Smith et. al. Postterm pregnancy FVV in *ObGyn*, 2012, 4 (3): 175-187

86. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007058.

87. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:703.e1.

88. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 688: Management of Suboptimally Dated Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e29. Reaffirmed 2019.

89. Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e150. Reaffirmed 2019.
90. Committee on Practice Bulletins Obstetrics, society for maternal fetal medicine. Practice bulletin no. 169: Multifetal gestations: Twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;128:e131
91. Emery SP, Bahtiyar MO, Nashe JS, et al. The north American fetal therapy network consensus statement: Prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125:1236
92. Divon, M. Y., & Feldman-Leidner, N. (2008). Postdates and Antenatal Testing. *Seminars in Perinatology*, 32(4), 295–300.
93. Norwitz ER, Lockwood CJ, Barss VA Postterm pregnancy Up to Date Literature review current through: Apr 2020. | This topic last updated: Dec 12, 2019.
91. Feldman GB. Prospective risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 1992; 79:547.c
92. De Los Santos-Garate AM, Villa-Guillen M, Villanueva-García D, et al. Perinatal morbidity and mortality in late-term and post-term pregnancy. NEOSANO perinatal network's experience in Mexico. *J Perinatol* 2011; 31:789.
93. Bruckner TA, Cheng YW, Caughey AB. Increased neonatal mortality among normal-weight births beyond 41 weeks of gestation in California. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:421.e1.
94. Myers ER, Blumrick R, Christian AL, et al. Management of prolonged pregnancy (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 53). Agency for Healthcare Research and Quality, 2002. <https://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/prolpreg/prolpreg.pdf> (Accessed on July 11, 2017).
95. Divon MY, Haglund B, Nisell H, et al. Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: the impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:726.
96. Joseph KS. The natural history of pregnancy: diseases of early and late gestation. *BJOG* 2011; 118:1617.
97. Hannah ME. Postterm pregnancy: should all women have labour induced? A review of the literature. *Fetal and Maternal Medicine Review* 1993; 5:3.
98. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66:158.
99. Rosen MG, Dickinson JC. Management of post-term pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1628.
100. Lu Y, Zhang J, Lu X, et al. Secular trends of macrosomia in southeast China, 1994-2005. *BMC Public Health* 2011; 11:818.

- 101.Salihi HM, Dongarwar D, King LM, et al. Phenotypes of fetal macrosomia and risk of stillbirth among term deliveries over the previous four decades. *Birth* 2020; 47:202.
- 102.Gillean JR, Coonrod DV, Russ R, Bay RC. Big infants in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1948.
- 103.badawi n, Kurinczuk JJ, Keogh JM et al. antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *br Med J.* 1998;317:1549-53.
- 104.Hilder I, Costeloe K, thilaganathan b. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infantmortality. *br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:169-73.
- 105.Cotzias CS, Paterson-brown S, Fisk nM. Prospective risk of unexplained stillbirth in singleton pregnancies at term: population based analysis. *br Med J.* 1999;319:287-8.
- 103.Kitlinski MI, Kallen K, Marsal K et al. Gestational age- dependent reference values for pH in umbilical cord arterial blood at term. *Obstet Gynecol.* 2003;102:338-45.
- 104.Trimmer, K. J., Leveno, K. J., Peters, M. T., & Kelly, M. A. (1990). Observations on the cause of oligohydramnios in prolonged pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 163(6), 1900–1903.
- 105.Vorherr H. Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. Evaluation of fetoplacental function; management of the postterm gravida. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:67.
- 106.Mannino F. Neonatal complications of postterm gestation. *J Reprod Med* 1988; 33:271.
- 107.Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, et al. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2013; 132:e952.
- 108.Knox Ge, Huddleston JF, Flowers Ce Jr. Management of prolonged pregnancy: results of a prospective randomized trial. *am J Obstet Gynecol.* 1979;134:376-84.
- 109.Kabbur PM, Herson VC, Zaremba S et al. Have the year 2000 neonatal resuscitation program guidelines changed the delivery room management or outcome of meconium-stained infants? *J Perinatol.* 2005;25:694-7.
- 110.Caughey ab, Musci tJ. Complications of term pregnancies beyond 37 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2004;103:57-62.
- 111.Caughey ab, Washington ae, laros RK. neonatal complications of term pregnancies: rates increase in a continuous, not threshold fashion. *am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1):185- 9.
- 112.Sutan R, Campbell d, Prescott GJ et al. the risk factors for unexplained antepartum stillbirths in Scotland, 1994 to 2003. *J Perinatology.* 2010;30:311-8.
- 113.Bochner CJ, Williams J 3rd, Castro L, et al. The efficacy of starting postterm antenatal testing at 41 weeks as compared with 42 weeks of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:550.

114. Clement D, Schifrin BS, Kates RB. Acute oligohydramnios in postdate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:884.
115. Stokes HJ, Roberts RV, Newnham JP. Doppler flow velocity waveform analysis in postdate pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31:27.
116. Kauppinen T, Kantomaa T, Tekay A, Mäkikallio K. Placental and fetal hemodynamics in prolonged pregnancies. *Prenat Diagn* 2016; 36:622.
117. Alfirevic, Z., & Walkinshaw, S. A. (1995). A randomised controlled trial of simple compared with complex antenatal fetal monitoring after 42 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 102(8), 638–643.
118. Lator, J. G., Fawole, B., Alfirevic, Z., & Devane, D. (2008). Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
119. Chamberlain, P. F., Manning, F. A., Morrison, I., Harman, C. R., & Lange, I. R. (1984). Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 150(3), 250–254.
120. Bochner, C. J., Medearis, A. L., Davis, J., Oakes, G. K., Hobel, C. J., & Wade, M. E. (1987). Antepartum predictors of fetal distress in postterm pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 157(2), 353–358.
121. Phelan, J. P., Platt, L. D., Yeh, S.-Y., Broussard, P., & Paul, R. H. (1985). The role of ultrasound assessment of amniotic fluid volume in the management of the postdate pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 151(3), 304–308.
122. Clinical Practice Obstetrics Committee, Maternal Fetal Medicine Committee, Delaney M, et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:800.
123. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ* 2019; 367:l6131.
124. Hamid Hadi, MD Cervical Ripening and Labor Induction: Clinical Guidelines . *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol.43 524-536 9-
125. Jack Ludmir, MD and Harish M. Sehdev , MD Anatomy and Physiology of the Uterine Cervix , *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 433 -439
126. Danforth D. The fibrous nature of the human cervix and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. *Proc Inst Med Chic.* 1947 Jan 15;16(10):295.
127. Vink JY, Qin S, Brock CO, Zork NM, Feltovich HM, Chen X, et al. A new paradigm for the role of smooth muscle cells in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):478.e1-478.e11.

128. Vink, J., & Myers, K. (2018). Cervical alterations in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*.
129. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):106-12.
130. Weiss S, Jaermann T, Schmid P, Staempfli P, Boesiger P, Niederer P, et al. Three-dimensional fiber architecture of the nonpregnant human uterus determined ex vivo using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006 Jan; 288(1):84-90.
131. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007 Jan;25(1):69-79.
132. Winkler, M. and Rath, W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J. Perinat. Med*. 1999;27,45–61.
133. Yoshida K, Jiang H, Kim M, et al. Quantitative evaluation of collagen crosslinks and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy. *PLoS One*. 2014;9:e112391.
134. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012 Apr;143(4):429-38.
135. Read CP, Word RA, Ruscheinsky MA, Timmons BC, Mahendroo MS. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction*. 2007;134:327–340.
136. Akgul Y, Word RA, Ensign LM, Yamaguchi Y, Lydon J, Hanes J, Mahendroo M. Hyaluronan in cervical epithelia protects against infection-mediated preterm birth. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5481-9.
137. Holt R, Timmons B, Akgul Y, Akins M, Mahendroo M. The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. *Endocrinology*. 2011;152:1036–1046
138. Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, Hascall VC, Mahendroo MS. Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology*. 2005;15(1):55–65
139. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod*. 2011 May;84(5):1053-62.
140. Akgul Y, Holt R, Mummert M, Word A, Mahendroo M. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth. *Endocrinology*. 2012 Jul;153(7):3493-503.

141. Leppert, P.C. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995;38,267–279.
142. Paul Bornstein. Matricellular proteins: an overview. *J Cell Commun Signal.* 2009 Dec;3(3-4):163-5.
143. Hari Kishore, A., Li, X.-H., & Word, R. A. (2012). Hypoxia and PGE2 Regulate MiTF-CX During Cervical Ripening. *Molecular Endocrinology*, 26(12), 2031–2045.
144. F. Garry Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield. *Parturition: Physiology of Labor*. In: *Williams Obstetrics*, 24th ed., p.410.
145. Fernando Arias, MD, PhD, Pharmacology of Oxytocin and Prostaglandins. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 455-468
146. Leppert PC. Cervical softening, effacement and dilatation: A complex biochemical cascade. *Journal of Maternal and Fetal Medicine.* 1992;213-223
147. Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:573.
148. Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, et al. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:500
149. Bishop EH. Pelvic Scoring for Elective Induction *Obstet Gynecol* 1964;24:266.
150. Vroenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, et al. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2005; 105:690.
151. Teixeira C, Lunet N, Rodrigues T, Barros H. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:739.
152. Gibson KS, Waters TP. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol* 2015; 39:475.
153. Grobman W, Lockwood CJ, Barss VA. Induction of labor with oxytocin Up to Date Literature review current through: May 2020. [This topic last updated: May 13, 2020.
154. Stephenson ML, Wing DA. A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2321–2327
155. Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:418.
156. Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, et al. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:647.

157. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345:3.
158. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993; 38:89.
159. Luis Sanchez- Ramos , MD and Andrew M. Kaunitz, MD. Misoprostol for Cervical Ripening and Labor Induction :A Systematic Review of the Literature. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 475-488
160. Lin CJ, Chien SC, Chen CP. The use of misoprostol in termination of second- trimester pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(3): 275–282.
161. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception*. 2006; 74:26-30.
162. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10(3):390–391.
163. Li CF, Wong CY, Chan CP, Ho PC. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy. *Contraception*. 2003;67:101-105.
164. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, et al. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103:866.
165. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121:186.
166. Weeks AD, Navaratnam K, Alfirevic Z. Simplifying oral misoprostol protocols for the induction of labour. *BJOG* 2017; 124:1642
167. Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:374.
168. Leszczynska – Gorzelak B , Laskowska M, Oleszczuk J. Comparative analysis of the effectiveness of misoprostol and prostoglandin E2 in the preinduction and induction of labor. *Med Sci Monit* .2001 Sep – Oct ; 7(5):1023-8
169. Frank R. Witter, MD Prostaglandin E2 Preparations for Preinduction Cervical Ripening *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 469-474
170. A. Calder and I. Z. Mackenzie Review of Propess a controlled release dinoprostone (prostoglandin E2) pessary *Journal Obstetrics And Gynecology* 1997 Vol . 17, Supplement 2, s 53-s67

171. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and initiation of labor. Comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *J Reprod Med* 1994; 39:381.
172. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:830.
173. de Miranda E, van der Bom JG, Bonseel GJ, et al. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006; 113:402.
174. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, et al. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2:CD000451.
175. Shetty, A., Livingstone, I., Acharya, S., Rice, P., Danielian, P., & Templeton, A. (2004). A randomised comparison of oral misoprostol and vaginal prostaglandin E2 tablets in labour induction at term. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(5), 436–440.
176. Young, D. C., Delaney, T., Armson, B. A., & Fanning, C. (2020). Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 15(1), e0227245.
177. Hofmeyr, G. J., Alfirevic, Z., Matonhodze, B., Brocklehurst, P., Campbell, E., & Nikodem, V. C. (2001). Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(9), 952–959.
178. Dodd, J. M., Crowther, C. A., & Robinson, J. S. (2006). Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ*, 332(7540), 509–513.
179. Dällenbach, P., Boulvain, M., Viardot, C., & Irion, O. (2003). Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188(1), 162–167.
180. Gherman R.B., Browning J., O'Boyle A., Goodwin T.M. Oral Misoprostol vs. Intravaginal Prostaglandin E2 for Preinduction Cervical Ripening A Randomized Trial. *J Reprod Med*. 2001 Jul;46(7):641-6.
181. Le Roux, P. (2002). Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 99(2), 201–205.

8.ÖZGEÇMİŞ

İsim: Dilruba Karaca
Doğum Yeri ve Tarihi: 30.01.1990 Rize/ Türkiye
Adres: Zuhuratbaba Mahallesi Çamlık Çesme Sokak 34147
Bakırköy / İstanbul
Tel.: +905373412699
Email: dilrubakaraca@gmail.com

Eğitim

1996 - 2004 Ardeşen Alparslan İlköğretim Okulu (Ardeşen,Rize)
2004 - 2007 Trabzon Yomra Fen Lisesi (Yomra,Trabzon)
2008 - 2014 İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi (İstanbul)

Çalıştığı Kurumlar

2016 – S.B.Ü Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi
Kadın Doğum Kliniği Asistan Doktor
(Gaziosmanpaşa, İstanbul)
10/2014 – 12/2014 Fındıklı Bölge Guatr Araştırma ve Tedavi Merkezi
Acil Hekimliği (Fındıklı,Rize)

Kongreler ve Kurslar

06/09/2018-09/09/2019 Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi (Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, TR)
24/04/2019-28/04/2019 17.Türkiye Jinekoloji ve Obstetri Derneği Kongresi
(Titanic Deluxe Hotel, Antalya, TR)
03/07/2019-04/07/2019 Jinekolojik Estetik ve Rekonstruktif Cerrahi Kursu
(Bahçeşehir Üniversitesi, Anatomi Laboratuvarı, İstanbul, TR)
05/07/2019-06/07/2019 Taze Kadavrada İleri Obstetrik Kursu (Bahçeşehir Üniversitesi, Anatomi Laboratuvarı,İstanbul, TR)
31/10/2019-02/11/2019 Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği ultrasonografi kursu (Hilton Maslak Hotel, İstanbul, TR)

Diğer Bilgiler

Diller: İngilizce- Orta üst seviye
Türkçe- Anadil
Almanca- A2
Yazılım: MS Powerpoint, MS Word, MS Excel, MacOS iyi derecede
Hobileri: Kitesurf

