

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK HASTALARDA DİNOPROSTON
İLE İNDÜKSİYON SONRASI FETAL UMBLİKAL
ARTER DOPPLERİ, UMBLİKAL KORD
ARTERYEL KAN GAZI (PH-LAKTAT) VE APGAR
SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeliha ÇAĞLAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mansur KAMACI

VAN-2010

2. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasındaki her aşamada bana yol gösteren tez danışmanım anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mansur KAMACI başta olmak üzere, sevgili hocalarım Sayın Prof. Dr. H. Güler ŞAHİN, Sayın Doç. Dr. Ali KOLUSARI, Sayın Doç. Dr. Ertan ADALI, Sayın Yrd. Doç. Dr. Recep YILDIZHAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Zehra KURDOĞLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe GÜLER'e teşekkürlerimi sunarım.

Kadın doğum kliniğinde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşire, ebe ve personellere de teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük payı olan ve kendilerine sevgimi ve emeklerini hiçbir kelimeyle ifade edemeyeceğim anne ve babama, hayatı paylaştığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Çağatay ÇAĞLAR'a ve sevgisiyle gücüme güç katan sevgili kızım Naz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. Zeliha ÇAĞLAR

01.07.2010

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1. ÖNSÖZ.....	1
2. KISALTMALAR.....	4
3. ÖZET.....	6
4. SUMMARY.....	7
5. GİRİŞ.....	8
6. GENEL BİLGİLER.....	10
6.1. PREEKLAMPSİ.....	10
6.1.1. Terminoloji.....	10
6.1.2. Sınıflandırma.....	11
6.1.3. İnsidans.....	11
6.1.4. Risk Faktörleri.....	12
6.1.5. Etiyoloji.....	13
6.1.6. Patofizyoloji.....	14
6.1.7. Preeklampsin Öngörüsü.....	18
6.1.8. Preeklampsinin Önlenmesi.....	21
6.1.9. Preeklampsinin Komplikasyonları.....	22
6.1.10. Preeklampsinin Yönetimi.....	23
6.1.10.1. Hafif Preeklampside Yönetim.....	23
6.1.10.2. Ağır Preeklampside Yönetim.....	26
6.2. DOĞUM EYLEMİ.....	28
6.2.1. Doğum Eyleminin Fizyolojisi.....	28
6.2.2. Doğum Eyleminde Yer Alan Mediatorlar.....	28
6.2.3. Uterin Aktivite ve Doğum Eyleminin Fazları.....	30
6.2.4. Servikal Olgunlaşma.....	31
6.3. DOĞUMUN İNDÜKSİYONU.....	32
6.3.1. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları.....	35
6.3.2. Doğum İndüksiyonu Kontrendikasyonları.....	35
6.3.3. Doğum İndüksiyonu Metodları.....	36
6.3.3.1. Mekanik Yöntemler.....	36
6.3.3.2. Farmakolojik Yöntemler.....	36

6.3.4. Prostaglandinler.....	36
6.3.5. Doğumun İndüksiyonunun Komplikasyonları.....	42
6.4. FETAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	42
6.4.1. Doppler Ultrasonografi Fiziği.....	42
6.4.2. Doppler İndeksleri.....	44
6.4.3. Renkli Doppler Sonografi.....	46
6.4.4. Gebelikte Renkli Doppler Sonografinin Yeri ve Kullanım Alanları.....	48
6.4.5. Renkli Doppler Sonografide İncelenen Damarlar.....	49
6.4.6. Patolojik Doppler Bulgularına Yol açan Durumlar.....	50
6.4.7. Umblikal Arter Doppleri.....	50
6.4.8. İntrapartum Doppler İncelemesi.....	51
6.5. UMBLİKAL KORD ARTERYEL KAN GAZI.....	54
6.6. APGAR SKORLAMASI.....	56
7. MATERYAL-METOD.....	58
7.1. Hasta Seçimi.....	58
7.2. Protokol.....	59
7.3. Olgu Formu.....	61
7.4. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	62
8. BULGULAR.....	63
9. TARTIŞMA.....	68
10. SONUÇ.....	72
11. KAYNAKLAR.....	73
12. ÖZGEÇMİŞ.....	86
13. ETİK KURUL KARARI.....	87

1. KISALTMALAR

ACOG	: American Colege of Obstetricians and Gynecologists
ANP	: Atrial natriüretik peptid
CDE	: Color Doppler Enerji
CDS	: Color Doppler Sonografi
CDV	: Color Doppler Velositometrisi
CRL	: Baş makat uzunluğu
CRP	: C reaktif protein
FDA	: Food and Drug Association
FD	: Fetal distress
GH	: Gebelik haftası
HCG	: Human koryonik gonadotropin
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet düşüklüğü
HLA	: Human lökosit antijeni
HPL	: Human plasental laktojen
IG	: Immünoglobulin
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
KTG	: Kardiotokografi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LMWH	: Low molekuler weight heparin
MAP	: Median arteryel pressure
Mg	: Magnezyum
MgSO4	: Magnezyum sülfat
MHRA	: Avrupa birliği sağlık otoritesi

NO	: Nitrit oksit
NST	: Non Stres Test
PAP A	: Pregnancy associated plasma protein-A
PG	: Prostaglandin
PI	: Pulsatil indeks
PÖPI	: Propess öncesi pulsatil indeksi
PÖRI	: Propess öncesi rezistans indeksi
PÖSD	: Propess öncesi S/D
PSPI	: Propess sonrası pulsatil indeksi
PSRI	: Propess sonrası rezistans indeksi
PSSD	: Propess sonrası S/D
PW	: Pulsed wave
RI	: Rezistans indeks
S/D	: Sistol diastol oranı
SGOT	: Serum Glütamik Oksalasetik Transaminaz
SGPT	: Serum Glütamik Pirüvik Transaminaz
SP1	: Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TDU	: Time- domain ultrasonografi
UA	: Umblikal arter
UPY	: Uteroplasental yetmezlik
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal growht faktör
VLDL	: Very low density lipoprotein

3. ÖZET

Amaç: Çalışmamız preeklampitik gebelerde travay esnasında kullanılan dinoprostunun fetal iyilik hali üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla planlandı. Çalışmada dinoprostone ile indüklenen preeklampitik gebelerde travay sırasındaki fetal umblikal arter doppleri, umblikal arter kan gazı (pH ve laktat) ve yenidoğanın 1. ve 5. dakikalardaki apgar skorları değerlendirildi. Çalışmanın amacı bölgemizde ve dünyada yaygın olarak görülen preeklampside dinoprostunun fetus ve açıklanan parametreler üzerindeki etkileri hakkında literatüre yeni bilgiler kazandırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Tıp Fakültesi Araştırma, Eğitim, Planlama ve Etik Kurulunun onayıyla Temmuz 2009 ila Nisan 2010 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütüldü. Preeklampsisi tanısı almış 49 miad gebe (27 nullipar ve 22 multipar) ve 47 miad gebeye (24 nullipar ve 23 multipar) dinoprostun ile doğum indüksiyonu yapıldı. Her iki gruptada, dinoprostun tedavisi öncesi ve sonrasındaki fetal umblikal arter Doppler parametreleri, umblikal arter kan gazı (pH, laktat) ve yenidoğan apgar skorlaması arasındaki farklar incelendi.

Bulgular: Çalışma sonucunda iki grup arasındaki gravida, travay süresi, dinoprostunun geri çekilme süresi, dinoprostun tedavisi öncesi ve sonrası fetal umblikal arter Doppler parametreleri, yenidoğan umblikal arter kan gazı (pH, laktat) ve 1. ve 5. dakika apgar skorlaması arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Hasta ve normal gebe grubunun özellikleri karşılaştırıldığında tüm özellikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Ayrıca, her iki grupta dinoprostun tedavisi öncesi ve sonrasında 1. ve 5. dakikadaki Apgar skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$), rezistans indeksi, pulsatil indeks ve sistolik/diastolik oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışma sonucunda dinoprostun tedavisinin fetal umblikal arter Doppleri, arter kan gazı (pH ve laktat) ve yenidoğan apgar skorlarını etkilemediği görülmüştür.

4. SUMMARY

Objective: Our study has been planned to research the effect of dinoprostone on the fetal well being of preeclamptic pregnant during active labour. The study has been considered in the dinoprostone induced pre-eclamptic pregnant during the labour, fetal umbilical artery Doppler, umbilical arterial blood gas (pH and lactate) and 1st and 5th minute of APGAR scores of newborn. The study objective is introducing new information to the literature about the effect of Dinoprostone on the foetus and the explained parameters which is widely seen in preeclampsia around our region and the world.

Material and Methods: The study was conducted at Van Yuzuncu Yil University Medical Faculty Gynaecology and Obstetrics Department between July 2009 and April 2010 with approval of Medical Faculty Research, Education, Planning and Ethics Commission. 49 term pregnant women (27 nullipara and 22 multipara) diagnosed with pre eclampsia and 47 term pregnant women (24 nullipara and 23 multipara) induced of the labour with Dinoprostone. In both patient groups, differences have been examined between fetal umbilical artery Doppler parameters before and after Dinoprostone treatment, umbilical arterial blood gas (pH and lactate) and APGAR scores of newborn.

Results: At the end of the study, gravida, labouring period, the duration of receive dinoprostone back, parameters of fetal umbilical artery Doppler before and after Dinoprostone treatment, umbilical arterial blood gas (pH and lactate) of newborn, the differences of 1st and 5th minute of APGAR scores of newborns were statistically insignificant between both groups ($p>0.05$). Pre-eclamptic and normal pregnant's features have been compared and the differences were statistically insignificant ($p>0.05$). In addition, the differences of 1st and 5th minute of APGAR scores of newborn were statistically significant while comparisons of resistance index, pulsatile index and systolic/diastolic ratio differences were statistically insignificant before and after Dinoprostone treatment in two groups.

Conclusion: Further to the results of this study, Dinoprostone treatment does not affect fetal umbilical artery Doppler, umbilical arterial blood gas (pH and lactate) and APGAR Scores of newborn.

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık %7-10'u civarındadır (1,2). Preeklampsi, ülkemizde ve dünyanın bir çok yerinde perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (2,3). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi sayılabilir. Bazı çalışmalarda preeklampsinin, neonatal tiroid fonksiyonlarına olumsuz etkileri bildirilmiştir(4). Maternal komplikasyonlar plasenta dekolmanı, intrakraniyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir (1).

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir (5).

Gebelikteki medikal veya obstetrik komplikasyonlar, servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunu gerektirebilir. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 20–30'unda doğum eylemi için indüksiyon gerekmektedir (6,7). Farklı gebelik haftalarında farklı terminasyon yöntemlerinin uygulanması söz konusudur. Term gebeliklerde doğum normal olarak başlamamışsa ve sezaryen endikasyonu taşımıyorsa serviksi olgunlaştırmak gerekmektedir. Bu amaçla birçok yöntem denenmiştir. Günümüzde prostaglandin türevi ilaçlar, serviks olgunluğunu sağlama ve doğum eylemi indüksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadırlar.(8)

Doğum indüksiyonu en sık; gebeliğin hipertansif durumları, diyabet, böbrek hastalığı, kardiyak hastalık, kronik pulmoner hastalık, erken membran rüptürü, korioamnionit, fetal büyüme geriliği, Rh uygunsuzluğu, miad aşımı, fetal ölüm, fetal anomali, ablatio plasenta, yetersiz uterin aktivite, uzamış travay, lojistik faktörler (hızlı doğum ihtimali, hastaneye uzaklık, tahmini fetal distres, psikolojik faktörler) gibi endikasyonlarla uygulanmaktadır (8).

Prostaglandin preparatları, indüksiyon için uygun olmayan serviksin hazırlanmasında genel olarak kabul görmektedir. Bu amaçla kullanılan farklı prostaglandin preparatları mevcuttur. Son zamanlarda lokal olarak uygulanan bir prostaglandin E2 analogu formülasyonu, dinoproston vajinal ovüldür. Bu yeni tasarım, devamlı düşük doz dinoprostonun kontrollü salınımını sağlamaktadır. Ayrıca, sahip olduğu geri çekme sistemi nedeniyle, 12 saatlik doz dönemi sonunda veya aktif doğum eylemi başlangıcında kolay ve çabuk şekilde çıkarılabilir.

Çalışmamızda preeklampside doğumun asıl tedaviyi oluşturduğu dikkate alındığında bu hastalarda dinoprostone ile indüklenen preeklampitik gebelerde travay esnasında umblikal arter doppleri, doğumda fetus umblikal arter kan gazı ve apgar skorlamasına bakılarak dinoprostonun fetal iyilik haline olan etkisini araştırmayı planladık. Bölgemizde yaygın olarak görülen bu hastalığın tedavisi olan doğum indüksiyonunda kullanılan dinoprostonun fetüs üzerine olan etkisini bazı parametrelerle belirleyip literatüre bu konuda yeni bir bilgi sağlamak amacımızdır.

6. GENEL BİLGİLER

6.1.PREEKLAMPSİ

6.1.1.Terminoloji

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20.haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. İstisna olarak trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkar. Gebelikte görülen hipertansiyon gebelik öncesinde var olan bir hadise olabileceği gibi gebeliğe sekonder gelişen bir durum da olabilir veya geçici bir olay olarak karşımıza çıkabilir. Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona, ödem ve proteinüri eklenirse bu duruma "preeklampsi" adı verilir

Hipertansiyon; gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mm Hg, diastolik basıncın ise 15 mm Hg'dan fazla yükselmesi veya en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur.

Proteinüri; en az 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde iki veya daha fazla kez 1+ ya da 2+ proteinin çıkması durumunda ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/L'den fazla protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir. Proteinürinin nedeni glomerül kapillerlerinin permeabilitesinde, özellikle albümin için artış olmasıdır. İdrarda kaybedilen proteinin %50-60'ı albümindir. Proteinürinin artışı ve devamı anne ve bebek prognozu açısından kötü işarettir.

Ödem; preeklampsi gelişiminde ilk ortaya çıkan bulgudur. Ekstemite ve yüzde sıvı toplanması ile karakterizedir.12 saatlik bir yatak istirahatinden sonra sadece pretibial ödem olması (+), tüm alt ekstremitelerde ödem olması (++), karın cildinde ve yüzde ödem olması (++++) ve anazarka tarzında ödem olması (++++) ödem olarak adlandırılır. Beyin ve akciğerde ödem olması fatal olabilir.

Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması durumunda " Ağır Preeklampsi " tanısı konur.

1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması

2) 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstikle 3-4

pozitif proteinürinin olması

3) Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)

4) Serebral veya vizüel bozukluklar

5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma

6) Pulmoner ödem veya siyanoz

7) Trombositopeni

8) Fetal büyüme geriliği

9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme

10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

Bazen preeklampsi tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir ve bu tabloya "Eklampsi" adı verilir. Eklampsideki konvulziyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak, bütün çizgili kaslara yayılır. Konvulziyonlar tonik (kasılma) ve klonik (çarpınma) şeklindedir. Kronik hipertansiyon ise önceden varolan ve gebelikle beraber devam eden hipertansiyondur. Bazen de hipertansiyon, annede varolan hipertansif hastalıklara veya predispozan faktörlere sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bu durum "süperempoze preeklampsi" olarak tanımlanır. HELLP Sendromu ise hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize, ilk defa Weinstein tarafından tanımlanmış bir sendromdur. Trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altındadır.(9)

6.1.2. Sınıflandırma

Sınıflandırma ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılır (Tablo I).

Tablo I: Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması (10):

A. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (PIH)

1) Proteinüri ve patolojik düzeyde ödem olmaksızın sadece hipertansiyon

2) Preeklampsi (proteinüri ve/veya patolojik ödem ile birlikte)

a) Hafif

b) Ağır

3) Eklampsi

B. Kronik hipertansiyon

C. Kronik hipertansiyonun süperempoze olması

1) Süperempoze preeklampsi

2) Süperempoze eklampsi

6.1.3. İnsidans

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidans %6-20'dir. Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0.1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir (11).

6.1.4. Risk Faktörleri

Her ne kadar insidansta coğrafi ve ırksal farklılıklar bildirilse de, farklı popülasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Aşağıdaki hallerde preeklampsi insidansı artmaktadır:

- 1) Önceki gebeliklerde preeklampsi
- 2) Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihiramnios
- 8) Molar gebelik
- 9) Diabetes mellitus
- 10) Kronik hipertansiyon
- 11) Renal hastalık
- 12) Genç yaş
- 13) Düşük sosyoekonomik yapı
- 14) Non immun fetal hidrops
- 15) Bağ dokusu hastalıkları
- 16) Kalıtım

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparların hastalığıdır (12). ABD'de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7'dir. Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Preeklampsi ve eklampside ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsi hikâyesi oluşu önemlidir ve riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel olabilir(13).

6.1.5. Etiyoloji

Preeklampsinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ama trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda normal gebeden fazla olması sorumlu tutulmaktadır(13,14). Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gözlenmektedir.(15)

Preeklampsi etiyolojisi hakkında yapılan yoğun araştırmalar sonucu kabul gören 4 tane hipotez mevcuttur:

I. Uteroplasental iskemi: Preeklampside normal gebeliğe göre uteroplasental kan akımında belirgin azalma gözlenmektedir ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir(2,15). Plasental iskeminin bir sonucu olarak trofoblastların aşırı migrasyonu ve sınırın dışına çıkışı, muhtemelen bu endotelyal hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır.

II. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve albüminin toksisite önleyici aktivitesi: Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albümin konsantrasyonu düşük olan kadında adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere transportu albüminin antitoksik aktivitesini azaltır.

III. İmmün nedenler: Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immün maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelyal hücre disfonksiyonuna yol açar. Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immünolojik olduğu ileri sürülmüştür(15,16). Preeklamptik ve eklamptik hastaların plasenta, böbrek, glomerül ve karaciğer Kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immün kompleksler saptanmıştır(16). HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA (human lökosit antijeni) uyumsuzluğu ve azalmış immün cevap sorumludur(15).

IV. Genetik yatkınlık: Preeklampsi ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir.

Chesley, Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir(17).

6.1.6. Patofizyoloji

Preeklampsi patofizyolojisi, net olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojisiyle ilgili olarak J.Whitridge Williams (1903), hastalığın kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin çeşitli organların küçük damarlarında tromboza yol açarak, organlarda dejeneratif nekrozla sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür (18).

Preeklampsi-eklampsi fizyopatolojisinin temeli vasospazmdır. Bu görüş ilk kez Valhard (1918) tarafından öne sürülmüş ve Hinselmann (1924), Landesman ve ark.(1954) bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır (18). Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap, prostoglandinler, NO, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir (19).

Gebelikte birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Özellikle kardiovasküler değişikliklerle gebe kadında kan volümü ve kalp debisi artar. Arteriollerde dilatasyon oluşarak periferik direnç gebelik başlangıcından itibaren azalmaya başlar. Bu yüzden gebelikte arteriyel basınçta hafif bir düşme olur (20).

Gebeliğin yabancı semi allojenik fetal grefte uyum sağlayabilmek için humoral ve hücrel aracılı bazı immünolojik fonksiyonların supresyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelerde görülen bu fizyolojik değişiklikler, allograftın maternal dokuyla karşılaşmasından hemen sonra başlar. İmmünolojik bir tolerans gelişerek hem sistemik dolaşımda, hem de uteroplasental kan akımında değişiklikler oluşur (18).

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometrium ile gebelik süresince plasentanin desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini beslerler(21). Gebelikte, fetus ve plasentanın

oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplasental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; 1.trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2. trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir (21). Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır. Brosens ve ark. mikroskopik olarak plasental yatak biyopsisi ile yaptıkları çalışmada, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiğini ve bu arterlerde lümenin dilate olarak müsküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelial tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığını göstermişlerdir (21). Preeklampside meydana gelen bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşmaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur (22-24).

Normal gebeler infüze edilen vazopresörlerden kolay etkilenmez. Preeklampitik gebelerin presörlere, özellikle anjiotensine karşı artmış vasküler duyarlılık gösterdiği gösterilmiştir (18). Yine Cunningham ve ark. (1975), Gant ve ark. (1974) körelmiş presör cevap gelişiminde prostoglandin ve benzeri maddelerin vasküler endotelial sentezi ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar yapmışlardır (18).

Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi vasküler tonus, kan basıncı ve sodyum dengesinde merkezi bir rol oynayabilir. Renal medullada prostaglandin E2 sentezi gebeliğin son dönemlerinde belirgin olarak artmıştır (18).

Prostaglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada normal gebelerde antiagregan ve vazodilatatör prostaglandin I2 (prostosiklin)' nin arttığı, vazokonstrüktör ve agregan tromboksan A2'nin azaldığı gösterilmiştir (18). Ayrıca tromboksan A2 düzeyi ile preeklampsi şiddetinin doğru orantılı olduğu, tromboksan A2 reseptör sentezinin preeklampitik hastalarda arttığı gösterilmiştir. (25,26).

Normal gebelikle kıyaslandığında, preeklampside prostosiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, tromboksan A2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstrüksiyonun geliştiği gösterilmiştir (26).

Damar endotel tabakası kapiller transportu düzenler, mekanik ve metabolik bariyer görevi görür, damar çevresinde bulunan düz kasların aktivitesini yönetir ve hemostazda görev alır. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentaz tarafından L -argininden sentezlenen vazodilatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nun yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Conrad ve Vernier (1989) NO geri çekilmesinin, gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer bir klinik tablo oluşturduğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental üniteye azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Morris ve ark. (1996) NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan çok hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir (18).

Endotel tabaka, pıhtı oluşmasının önlenmesinde etkilidir. Endotel vazodilatör maddeler salgıladığı gibi endotelin deney çok güçlü bir vazokonstriktör madde de salgılar. Endotelin seviyesi gebelikte artar (18,26). Bazı çalışmalarda endotelin miktarının normal ve preeklampitik gebelerde farklılığı gösterilememiştir (18). Bir çalışmada ise gebelik hipertansiyonu olan hastalarda amniotik sıvıda endotelin 1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (28).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insan plasentasında bulunan glikozillenmiş bir glikoproteindir. Vaskülogenez ve vasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. Baker ve ark. (1995), preeklampitik kadınlarda VEGF serum değerini yüksek bulmuşlardır. Simmons ve ark.(2000), plasental VEGF artışı ile uteroplasental damar direncinde artışı ilişkili bulmuşlardır (18).

Genetik predizpozisyon preeklampsi patogeneğinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kızkardeşte preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riski artar. Killpatrick ve ark. (1989), multifaktöryel kalıtımın rolünü göstermiş; ancak Hayward ve ark.(1992) bunu doğrulamamıştır (18).

Preeklampside immünolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Krause ve ark (1987) normal gebelerde polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi ve yapışma fonksiyonlarının 2. trimesterden başlayarak giderek azaldığını göstermiştir (18). Gebe kadınlardaki bu immünolojik baskılanma bazı kadınlarda otoimmün hastalıklardaki düzelme ve enfeksiyonlara daha kolay yakalanmayı kısmen açıklayabilir. Preeklampside ise blokan antikorlar azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Bardequez ve ark. (1991) preeklampitik kadınlarda yardımcı T hücre sayısının daha düşük olduğunu göstermiştir (18).

Preeklampside HLA (Human Leukocyte Antigen) genotipiyle ilgili çalışmalarda HLA'nın artık etiyolojik bir faktör olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmalarda,

çalışma metodu, sonuçlar ve değerlendirmelerde farklılık vardı. O yüzden maternal fetal HLA'nın preeklamps riskine etkisini hedefleyen yeterince güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır (29).

Nulliplarlarda daha sık izlenmesi, partner değiştirenlerde sıklığının azalması immünolojik görüşü destekler (18).

Preeklampside görülen nötrofil aktivasyonu, immünolojik mekanizmalara sekonder başlayabilir. Desidua, farklı etkileri olan medyatör salgılayacak çok sayıda hücre içermektedir.

Preeklampsinin, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu sonucu olduğu hipotezi son yıllarda ağırlık kazanmıştır (30). Hayashi (2003) sistemik sitokin dengesizliği ve sistemik immün maladaptasyonun preeklamps patogenezinde önemini göstermiştir (31). Faas ve ark. (2000), Gervasi ve ark. (2001) preeklampsinin dolaşımdaki lökositlere bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (18).

Ancak, CRP düzeylerine bakılarak preeklamps gelişen kadınlarda maternal inflamatuvar cevaba bakılmış ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır (32). Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla, ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş ve bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmüştür. Preeklamps ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir (33).

Sonuçta inflamatuvar reaksiyonlar TNF- a ve interleokinler oksidatif strese yol açabilirler. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidlerin oluşumuna yol açar. Bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar NO'nin endotelial hücrelerce üretimini azaltır ve prostoglandin dengesini bozar (34).

Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; aterosizsin karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir (18,35).

Oksidatif stresin etkilerini gösteren çalışmalar gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkları önlemede antioksidan tedaviye olan ilgiyi arttırmış ve E vitamini, C vitamini ve b-karoten ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (18). Sigara ve preeklamps ilişkisi birçok kez araştırılmıştır. Sigara içmenin ağır ve hafif preeklamps riskini azalttığı; ancak preeklampitik kadınlarda, günde 10 tane ve daha fazla sigara içmenin perinatal mortalite, dekolman plasenta ve fetal gelişme geriliğini artırdığı gösterilmiştir (36).

Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. İlk kez Dekker ve ark.(1995) tarafından incelenmiştir. Dekker ve ark., erken başlangıçlı ağır preeklampitik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive proteinC rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikorları varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir (37). Yapılan bir çalışmada, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonunun fetal gelişme geriliğine yol açtığı gösterilmiş, muhtemel nedenin de plasental iskemi olduğu varsayılmıştır (31).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımının trombofilili gebelerde preeklampsiyi ve kötü sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir (38). Preeklampsi patogenezinde, hiperhomosisteinemi de yer almaktadır. Tek başına hiperhomosisteinemi, preeklampsi fizyopatolojisindeki olaylara yol açabilir. Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. Hayman ve ark.(2000), Ness ve Roberts (2000), Walker (2000), çalışmalarında endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıktığını göstermişlerdir (18).

6.1.7.Preeklampsi Öngörüsü

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır:

- 1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9.-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur (39). Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.
- 2- Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diastolik kan basıncında 20 mm Hg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. Pozitif prediktif değeri %20-40 arasındadır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Günümüzde klinik pratikte kullanımının yeri yoktur (18).
- 3- Roll-over testi: İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mm hg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0- 90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif

değer %33'tür (Dekker ve ark. 1990). Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (18).

4- Serum ürik asit tayini: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark.(1990) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (40). Williams (2002) serum ürik asit düzeyinin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir (41). Yapılan bir çalışmada preeklampsisi taramasında 24 saatlik idrarda protein miktarının 375mg /dl ve üstünde olması ile sensitivite %73 ve spesifite %67 bulunmuştur. Özellikle 375 mg/dl üstündeki değerlerin tarama testi olarak kullanılabileceği gözlenmiştir (42).

5- Fibronektin düzeyi : Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsisi patogeneğinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Paalberg ve ark.(1998) 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur (18). Xiong ve ark. (2001) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (43). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsisi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (44).

6- Plazma antitrombin III düzeyi: Antitrombin III serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca Faktör X ve XII'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin III düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (18).

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsisi ile hipokalsiüri birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsisi patogeneğinde suçlanmıştır (45). Preeklampitik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsisi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (18).

- 9- Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi: Atrial natriüretik peptid atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstriksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklampitik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir (46).
- 10- Oksidatif stres markerlarının aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitekondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur (33). Oksidatif stres markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır (18).
- 11- İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklampitik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklampitik hastalarda TNF a, İnterlökin 1 ve İnterlökin 10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (47). Yine interlökin 4 düzeyinin ilk trimesterde normotensif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).
- 12- Plasental peptidler: Placenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAP A, HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein(SP1) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur (49). İnhibin A ve Aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (50- 53). Bir çalışmada da serum İnhibin A düzeyinin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (54)
- 13- Homosistein: Yapılan birçok çalışmada plazma homosistein düzeyinin preeklampitik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (55-58). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.
- 14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplasental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bewley

(1991) ve Chapel (1998) uterin arter impedansının 2. trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise preeklampitik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir (18,59).

Doppler Ultrasonografi preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır (59). Schwarze ve ark. (2005) 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir (60).

Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir (61).

6.1.8.Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöryel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbirisi hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir (62).

Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

Diyetin düzenlenmesi: Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (1998 knuist). İlk kez Belizan (1989) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlendiği düşünülmektedir (18). Bucher (1996) preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levin ve ark.(1997), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, verilen kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir (18). Yine Sibai (1998) ve Crowther (1999) kalsiyumun etkisiz olduğunu göstermiştir (63,64). Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir (19).

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışarıdan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir (65).

Düşük doz aspirin: Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A 2 sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır.

Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili (9,66,67) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68,69). Vainio ve ark. (2002) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır (67).

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir (19). Düşük doz aspirin kullanımına 14.-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu düşünülmektedir (69).

Antioksidan tedavi: Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Chappell (1999) günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir (63). Ancak bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.1.9.Preeklampsinin Komplikasyonları (70)

1-Fetal Komplikasyonlar: Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm(dekolman plasentaya bağlı), prematüre doğum, oligohidramnios, fetal asfiksi.

2-Maternal Komplikasyonlar: Konvülsiyonlar, körlük, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakraniyal kanama, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, HELLP sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon,.

HELLP SENDROMU

İlk kez Weinstein 1985’ te tanımlamıştır. Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklampsiklerin %2-12’ sinde, ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %20’sinde tespit edilmiştir (Sibai 1993) (18). Olguların %70’inde antepartum, %30’unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27.-36. gebelik haftaları arasındadır (18).

HELLP sendromu: Hemoliz-H (hemolysis) , karaciğer enzim yüksekliği- EL (elevated liver enzym), düşük platelet sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur.

HELLP sendromu komponentleri:

- 1- SGOT ve SGPT >70U/L
- 2- Düşük trombosit sayısı<100000
- 3- Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma(>1.2 mg/dl)
- 4- Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı. Sıklıkla sağ üst kadranda ağrısı tabloya eşlik eder.

6.1.10. Preeklampsinin Yönetimi (71)

Temel prensipler:

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.
2. Bu olayda iki hasta vardır, anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla fetusun tehlikede olduğu ‘Ağır preeklampşik’ gebelerde, fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. ‘Hafif preeklampşik’ gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.
3. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

6.1.10.1. Hafif preeklampside yönetim:

- Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir.
- Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir.
- Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.
- 38 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir.
- Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir.
- Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir.

- Antihipertansif tedaviye gerek yoktur.
- Antenatal takipte:
 - Evde hergün kan basıncı ölçümü
 - Haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi
 - Haftada bir kere, kanda ürik asit, SGOT, SGPT, bilirubin ve tam kan sayımı
 - Fetusun gelişimi , amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir. Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.
- Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

İlaçlar :

1- Antihipertansifler:

Antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik > 120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi akut antihipertansif tedavi olmalıdır

Tablo 2: Antihipertansif ilaçlar

İLAÇ	DOZ	ETKİ BAŞLANGICI	ETKİ SÜRESİ	YAN ETKİ
HİDRALAZİN	5-10 mg iv her 20 dk	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi, başağrısı, flushing,angina
LABETALOL	20-80 mg iv her 10 dk	5-10 dk	3-6 saat	Kusma, kardiyak blok
NİFEDİPİN	10 mg oral her 30 dk	5-10 dk	3-6 saat	Başağrısı, taşikardi
NİTROPRUSSİD	0.25-10 mg/kg/dk iv	hemen	1-2 dk	Bulantı, kusma, siyanid intoksikasyon
NİCARDİPİN	5-15 mg/saat iv	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi, başağrısı
NİTROGLİSERİN	5 mg/dk iv			

Antihipertansif Tedavi Endikasyonları(71):

A- Antepartum ve İntrapartum

- Sürekli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği (Sistolik kan basıncı ≥ 180 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg, MAP ≥ 130 mmHg)
- Sürekli (en az 30 dakika) kan basıncı yüksekliği (Sistolik kan basıncı ≥ 200 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 120 mmHg, MAP ≥ 140 mmHg)
- Trombositopeni ve konjestif kalp yetmezliği varsa (Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 105 mmHg, MAP ≥ 125 mmHg)

B- Postpartum

- Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 105 mmHg, MAP ≥ 125 mmHg)

Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir ve seçim klinisyenin tecrübe ve kullanım yatkınlığına bağlıdır.

2- Antikonvulzif İlaçlar

MgSO₄ konvulziyon profilaksisinde plasebo ve diğer ilaçlara (fenitoin) kıyasla daha etkindir (Tablo 3). MgSO₄'ın periferik nöromusküler blok ve santral antikonvulzif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Magnezyum terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostasiklin yapımını artırır ve kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici hafif bir antihipertansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplasental arterlerde vazodilatör etkisinin olduğu da bildirilmiştir. MgSO₄, nöromusküler plakta asetilkolin salınımını engeller veya kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini etkiler ve bu yolla terapötik etkisini oluşturur. MgSO₄'ın önerilen tedavi edici düzeyi 4.3-8.4 mg/dl'dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, Mg toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü, Mg toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl'de gözlenir. Serum Mg düzeyi 15-17 mg/dl'de kas paralizisi, solunum durması, 30-35 mg/dl'de kalp durması gelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO₄ tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonattır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Mg tedavisine, idrar miktarının 100 ml/ 4 saatten az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir (Tablo 4).

Tablo 3: Antikonvulsif ilaçlar:

İLAÇ	YÜKLEME DOZU	DEVAM DOZU	TEDAVİ DÜZEYİ
Magnezyum Sulfat	4-6 gr iv (10-20dk) □ 10 gr im □	2-3 gr/saat infüzyon 5 gr her 4 saatte	4-8 meq/L
Fenitoin	1-1.5 gr iv	250-500 mg q 10-12 saat oral veya iv	10-20µg/ml
Diazem		10 mg/saat iv infüzyon	

Tablo 4: Magnezyum alan gebelerin takibi

Fonksiyon	Monitorizasyon	Mg toksisite şüphesi
Patella refleksi	1-4 saat	Refleks kaybı
Solunum sayısı	1-4 saat	<14/dakika
Akciğer oskültasyonu	Hergün	Raller mevcutsa
Pulse oksimetri	1-4 saat	<%95 saturasyon
İdrar takibi	1-4 saat	<100/4saat
Serum Mg düzeyi	Oligüri, toksik belirtiler	> 8meq/L

6.1.10.2. Ağır preeklampside yönetim

Ağır preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve çocuk açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde (kadın doğum ve anestezi hekimi v.b.) ve uygun koşulların bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir(70).

Sıvı dengesinin sağlanması: Serum uygulanıyorsa, verilen miktar 100 ml/saatten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesi ile pulmoner ödem riski artacaktır. Konvulziyon profilaksisi için MgSO₄ uygulanması, ya da doğum eylemi esnasında oksitosin ile beraber MgSO₄ verilmesi aşırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle sıvılar otomatik kontrollü damla sayıcılar (infüzyon pompası) ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu yakından takip edilmelidir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur(70).

Antihipertansif tedavi: Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır(70).

Konvulziyon profilaksisi: Ağır preeklampsia olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme yada lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani yada kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvulziyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvulziyon profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, 4-6 gr MgSO₄ intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2-3 gr gidecek tarzda serum içinde perfüzyon yapılmalıdır. Antenatal dönemde MgSO₄ tedavisi haftalar boyunca sürecektir bir tedavi değildir ve genellikle 24 saatten fazla MgSO₄ tedavisinin sürdürülmesinin anlamı yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir(70).

Kortikosteroid uygulaması: 34. gebelik haftasından önce respiratuar distress sıklığını azaltmak için maternal kortikosteroid uygulanmasında yarar vardır (12 mg intramüsküler 12 saat arayla 2 doz)(70).

Doğum gerçekleştirilmesi: Annenin durumu stabilleştikten sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalp sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibi ile indüksiyon denenmelidir. Ağır preeklampsia bir sezeryan endikasyonu değildir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezeryan ile gerçekleşmektedir. Ağır preeklampşik gebeler; anestezi yaklaşım, özel bilgi birikimi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu konuda deneyimli ve özelleşmiş anestezi doktorları tarafından uygulanmalıdır(70).

Ağır preeklampside agresif veya konservatif yaklaşım:

Ağır preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Anne hayatını tehdit eden bir hastalık olduğundan genel yaklaşım gebelik haftasını dikkate almaksızın maternal endikasyon ile gebeliğin sonlandırılmasıdır. Ancak erken gebelik haftalarında (32. gebelik haftasından önce) fetusa zaman kazandırmaya yönelik konservatif yaklaşım literatürde tartışılmaktadır. Konservatif yaklaşım ile agresif yaklaşımı kıyaslayan ve kanıta dayalı bir sonuca ulaşılmasını sağlayacak yeterli veri yoktur. Ülkemiz şartlarında çok iyi seçilmiş ve uygun takip ve

yenidoğan koşulları mevcut olgular dışında ağır preeklampitik olgulara agresif yaklaşım önerilmektedir(70).

Konservatif yaklaşımda bulunulan ağır preeklampitik olgularda doğum endikasyonları:

Fetal endikasyonlar:

- 33-34 gebelik haftasından büyük olması
- Fetal distress
- Ağır oligohidroamnios
- Erken membran rüptürü

Maternal endikasyonlar:

- Erken doğum tehdidi
- Tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Pulmoner ödem
- Böbrek yetmezliği
 - Tedavi ile düzelmeyen oligüri
- Trombositopeni
- Serebral ve vizüel bulgular
- Annenin isteği

6.2. DOĞUM EYLEMİ

6.2.1. Doğum Eyleminin Fizyolojisi

Doğumu başlatan mekanizmalar ile ilgili çeşitli kuramlar vardır. Günümüzde perinatoloji ve obstetrik alanlarında pek çok gelişme kaydedildiği halde, doğum eyleminin fizyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır.

6.2.2. Doğum Eyleminde Yer Alan Mediatörler

Oksitosin, hipotalamusta sentezi yapılan ve hipofiz arka lobundaki akson terminallerine taşınan bir oktapeptittir. Oksitosin aynı zamanda amnion, koryon ve desiduada da sentezlenmektedir. Gebelik ile kendiliğinden başlayan doğum eyleminde oksitosinin maternal plazma yoğunlukları arasında önemli farklılıklar vardır. Maternal kanda oksitosin düzeylerinin gebelik boyunca giderek yükseldiği ve doğum eyleminin 2. döneminde en yüksek seviyesine ulaştığı bilinmektedir (72).

İnsan uterusunda, myometrial ve desidual olmak üzere iki tür oksitosin reseptörü vardır. Bu reseptörler oksitosini hızlı olarak bağlar ve gebelik haftası ilerledikçe sayılarında artış olur. Erken başlayan doğum eyleminde en yüksek sayısına ulaşan myometrial oksitosin reseptörlerinin uterus kasılmalarının başlamasında etken olduğu düşünülmektedir. Myometriumdaki oksitosin reseptörleri gebelik boyunca 80 kat artar ve doğum eylemi sırasında bu sayı ikiye katlanır.

Desidual oksitosin reseptörlerinin sayısı da gebelik boyunca artar ve doğum eyleminde en yüksek seviyesine ulaşır. Bu reseptörlerin oksitosin ile bağlanması sonucu prostaglandin $F_{2\alpha}$ yapımı uyarılmakta ve bunun da doğum eylemini başlatmadaki en önemli basamaklardan biri olduğu düşünülmektedir (73).

Myometrial kasılmalar ile prostaglandinlerin (PG) ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Prostaglandin E_2 ve $F_{2\alpha}$ 'nın gebeliğin her evresinde servikal olgunlaşmayı sağladıkları ve uterin kasılmalara neden oldukları gösterilmiştir. Doğum eylemi sırasında amniyotik sıvıda araşidonik asit ve prostaglandin düzeylerindeki artışın yanısıra, maternal plazma prostaglandin düzeylerinde de artış olmaktadır (74) .

PG E_2 , amnion ve koryon zarlarında sentezlenen ana prostaglandinlerdir. Desiduada ise hem PG E_2 , hem de PG $F_{2\alpha}$ sentezlenir. PG E_2 'nin zarlardan desiduaya ve myometriuma geçtiğini gösteren bulgular vardır. Bunun yanında, uterin kasılmaların öncelikle desidual ve myometrial prostaglandinler tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (74).

Uterus düz kasları, kollajen liflerden yapılmış ve ekstrasellüler matriks içinde dağılmışlardır. Bunlar kas içi tendonları şeklinde görev yaparlar. Hücreler arasında "gap junction" adı verilen ve protein çöküntülerinden meydana gelmiş birleşim ve bağlantı noktaları bulunmaktadır. Bu bağlantı noktalarında konneksin adı verilen, altı proteinden oluşan ve madde geçişine izin veren silindirik kanallar bulunur. Bu bağlantı aralıkları, myometrial hücreler arası elektrik akımının iletimi ve etkinliğin eşgüdümünü sağlar. "Gap junction" sayı ve büyüklükleri doğum eyleminin hemen öncesinde ve sırasında artar, doğumdan sonraki 24 saat içerisinde kaybolmaya başlar. Progesteronun "gap junction" oluşumunu engellediği, östrojenin ise arttırdığı bilinmektedir. PG E_2 ve PG $F_{2\alpha}$ "gap junction" oluşumunu artırırken, prostasiklin inhibe etmektedir. Oksitosinin bu oluşumu artırıcı etkisi yoktur (72).

6.2.3. Uterin Aktivite ve Doğum Eyleminin Fazları

Doğum eyleminde myometrium ve servikste, sonucunda tam servikal açıklığa ve fetusun itilerek doğumuna kadar sürecek bir eylemler serisi, belirli bir düzen içinde gerçekleşir. Doğum eylemi 4 ana fazda değerlendirilir

Faz 0: Gebeliğin 36-38. gestasyonel haftalarından önceki normal durumudur. Uterus kasılmaları inhibe olur, serviks serttir. Uterusta kasılmaları uyaran maddelere karşı bir cevapsızlık durumu söz konusudur. Burada esas görevli olan hormonun progesteron olduğuna inanılır (72).

Faz I: Uterusun doğuma hazırlık dönemidir. Bu dönemde; serviks olgunlaşır ve yumuşar, uterusun uyarılabilirliği artar, myometriumda hem oksitosin hem de gap junctionların reseptör sayısı artar, uterusun uterotoninlere verdiği kontraktıl cevapta artış olur, ağrısız uterus kasılmaları sıklaşır (75).

Faz II: Aktif doğum eylemi ve doğum için güçlü kasılmaların olduğu evredir. Güçlü ve ağrılı uterus kasılmaları, servikste silinme, açılma ve fetusun doğumu olur. Bu safha da kendi içinde üçe ayrılır. Silinme ve açılma dönemi, servikal kanalda silinmenin ve 1 cm'den 10 cm'ye kadar açılmanın olduğu devredir. Atılma (ekspulsiyon) dönemi, fetusun doğum kanalından çıktığı dönemdir ve tam servikal açıklık ile başlar, bebeğin doğumu ile sona erer. Halas (kurtulma) dönemi, plasentanın atıldığı dönemdir (72).

Faz III: Puerperal hemostazın ve uterus involusyonunun olduğu dönemdir. Her ne kadar bu süre yaklaşık olarak 4-6 hafta ise de, annenin emzirme süresi ile doğrudan ilişkilidir (72).

Doğum eyleminde uterus iki farklı fonksiyonel kısma ayrılır. Üst segment kasılarak kalınlaşırken, diğer yandan uterusun alt kısmı ve serviks edilgen durumda kalır. Uterusun kasılmalarını kontrol eden ve iletimden sorumlu olan hiçbir içsel sinir mekanizması yoktur. Kasılma uyarısının, sol uterotubal bileşkeye yakın konumlanmış pacemaker görevi üstlenen bir bölgeden kaynaklandığı öngörülmektedir. Bu bölgeden kaynaklanan ileti 2 cm/s hızla yol alır ve iletinin tüm uterusa yayılması 15 saniyede gerçekleşir. Kas lifleri uterusta dıştan içe ve fundustan alt uterus segmentine doğru spiral yapacak düzende dizilirdirler. Bu düzen ile alt segmentteki kaslar çekilirken, üst segment giderek kalınlaşır. Birbirini izleyen her kasılma bir öncekinin bıraktığı yerden başlar. Gerginliğin sabit kalabilmesi için alt segment giderek incilir. Uterusta fonksiyonel olarak oluşan bu iki kısmı ayıran alan "fizyolojik retraksiyon halkası" olarak adlandırılır. Herhangi bir nedenle engellenmiş doğum eyleminde bu halka aşırı derecede belirginleşerek üst seviyelere yer değiştirir ve "patolojik (Bandl) retraksiyon halkası" oluşur (72).

Uterusun dinlenme halindeki bazal tonusu 10-12 mmHg'dir. Hipertoni durumunda 30 mmHg'ye kadar artabilir. Uterus kasılmaları 10-20 mmHg'yi aştığı zaman abdominal olarak palpe edilebilir, 15-20 mmHg'den sonra gebenin kendisi tarafından da hissedilir. Aktif fazda basınç 50 mmHg'nin üzerinde olur. Maksimum ıkınma ile birlikte 100-150 mmHg'ye kadar yükselebilir. Basınç 25 mHg'ye ulaştığında, doğum yapan kadın ağrı hissi duyar. Bu durum, kişinin ağrı eşiğine göre de değişir (76). Duyulan bu ağrı ;

- a) Kontrakte olan myometriumun hipoksisine,
- b) Sinir gangliyonlarının serviks ve alt segmentte sıkıca kenetlenmiş olan kas demetleri tarafından sıkıştırılmasına,
- c) Açılma sırasında serviksin gerilmesine,
- d) Uterusun üzerini örten peritonun gerilmesine bağlı olabilir.

Eğer kasılmalar sırasındaki basınç 50 mmHg'nin üzerinde ve kasılmalar arası süre 2 dakikadan az ise hiperaktif travaydan bahsedilir. Hipoaktif travayda ise intrauterin basınç 30 mmHg'den az ve kasılmalar arası süre 5 dakikadan uzun olur (77).

6.2.4. Servikal Olgunlaşma:

Serviks, gebeliğin sonuna kadar sert ve kapalı konumunu korur. Doğum eyleminden birkaç hafta önce servikte yumuşama, silinme ve açılma görülmeye başlanır. Bu sürece "servikal olgunlaşma" denir. Doğum eylemi ile birlikte, çoğunluğu ekstrasellüler matriksten oluşan bu yapı, fetusun geçişine izin verecek şekilde açılır. Servikte başlıca 3 yapısal bileşen vardır; düz kas, kollajen ve ekstrasellüler matriks. Ekstrasellüler matrikste temel olarak glikozaminoglikanlar (dermatan sülfat, hyaluronik asit) bulunur. Düz kas içeriği %6-25, bağ dokusu içeriği %85 oranındadır. Ana bileşen Tip I ve III kollajendir. Önemli miktarlarda proteoglikan ve elastin de bu yapı içinde yer alır (78).

Servikal olgunlaşma sürecinde iki temel olay kollajenin parçalanması ve glikozaminoglikanların miktarlarındaki değişikliklerdir. Kollajenaz, elastaz ve diğer yıkıcı enzimlerin etkisi ile toplam kollajen miktarı terme yakın servikte %30 oranında azalır. Kollajen fibrillerinin organizasyonundan sorumlu küçük moleküler yapıya sahip proteoglikanlarda da %50 oranında azalma izlenir. Fibroblast aktivitesindeki değişime bağlı olarak proteoglikanlar ve glikozaminoglikanların miktarında ise artış izlenir. Terme yakın servikal hyaluronik asit miktarındaki artış, su tutma özelliğinden dolayı, servikal yumuşamadan sorumludur. Serviksin hormonal kontrolü estrogen, progesteron, relaksin, PG E₂, PG F_{2α} tarafından sağlanır. Östrojen/progesteron oranının değişmesi kollajenaz aktivitesini

arttırır ve kollajen yıkımını hızlandırır. Prostaglandinler ve özellikle PG E2 kollajenaz aktivitesini uyararak servikal olgunlaşmayı başlatabilir (79).

Uterus kasılmaları ile doğum eyleminin başlangıcından itibaren serviks ve alt uterin segmentte hidrostatik bir basınç artışı oluşur. Amniyotik membranın bütünlüğünün bozulması ile de önde gelen fetal kısmın doğrudan basısı ile servikte iki temel değişiklik izlenir:

1-Servikal silinme: Servikal kanalın yaklaşık 20 mm'lik bir kalınlıktan hemen kağıt inceliğinde kenarları olan açıklığa dönüştüğü kısalma sürecidir. Bu işlem yukarıdan aşağıya doğru gelişir.

2-Servikal açılma: Termde yaklaşık 10 cm olan fetus başının geçebilmesi için serviksin açılması gereklidir. Uterus korpusu ile karşılaştırıldığında alt segment ve serviks daha düşük direnç bölgeleridir. Uterus kasılmaları ile amniyotik kesenin serviks üzerinde oluşturduğu basınç ile servikal kanalda açılma süreci başlar. Bu süreç sonunda, fetusun içinden geçebileceği fibromusküler bir kanal oluşur.

6.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU

Doğum eyleminin indüksiyonu; doğum eyleminin spontan olarak başlamasından önce, rüptüre olmuş veya olmamış membranların varlığında, herhangi bir mekanik işlem yada farmakolojik ilaçla uterus kontraksiyonlarının uyarılmasını ifade eder.

Doğum indüksiyonu, gebeliğin devamının anne ve fetus için tehlikeli olduğu veya olası yararın doğum yönünde olması durumlarında önerilir. Bunun dışında doğumun elektif indüksiyonu (ACOG 1999a ya göre) önerilmez.(80) Tüm gebe kadınların yaklaşık %20 si ile %30'u indüklenmektedir.(81)

Medikal veya cerrahi yöntemlerle doğum eylemi uyarılabilir. Maternal ve fetal risk/yarar oranları doğumun uyarılması öncesinde değerlendirilmeli ve gereksinimler tanımlanmalıdır. Uyarılma endikasyonu gebeye anlatılmalıdır. Maternal pelvik yapı, vajinal doğum açısından değerlendirilmelidir. Fetal ağırlık ve prezentasyon belirlenmelidir. Pek çok uyarılma yöntemi, fetal akciğer maturitesi gösterildikten sonra uygulanır. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) önerilerine göre gebelik aşağıdaki kriterlerden birini karşılıyorsa, fetal matürite kazanılmış sayılmalıdır ve amniyosenteze gerek yoktur (82):

1- Fetal kalp seslerinin 20 haftadır fetoskopl veya 30 haftadır doppler ile duyuluyor olması,

2- Serum veya üriner insan koryonik gonadotropini (hCG) gibi güvenilir metodlarla çalışılmış pozitif gebelik testinden itibaren 36 hafta ve üzeri bir sürenin geçmiş olması,

3- 6-11. haftalarda yapılmış baş-makat uzunluğu (CRL) ölçümünün, gestasyonel yaşın 39 hafta veya daha fazla olduğunu destekliyor olması,

4- 12-20. haftalarda yapılmış ultrasonografilerin, 39 hafta veya daha ileri gebelik yaşını onaylıyor olması,

5- Servikal durum, doğum indüksiyonunun başarısı ve sonuçları açık bir şekilde saptanmış olmalıdır.

Uterin servikal olgulaşma değerlendirilmesi, tarihsel olarak niteliksel belirlemeden, niceliksel belirlemeye kadar ilerlemiştir. Servikal değerlendirme amaçlı çeşitli skarlama sistemleri obstetrik literatüre; Cock's System, Field ve Burnett Skarlama indeksleri, Friedman Dhall ve Lange sistemleri olarak sunulmuştur (83,84). Bishop, elektif eylem indüksiyonu için bir skarlama sistemi tanımlamıştır ve bu skarlamaı, multipar kadınların term, komplike olmayan ve fetusun sefalik prezantasyona sahip olduğu gebeliklerde kullanmak üzere sınırlamıştır (85). İlerleyen yıllarda Bishop skoru bu sınırlanmaya bakılmaksızın indüksiyonun düşünöldüğü tüm durumlarda kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5:Bishop skarlama sistemi

FAKTÖRLER	SKOR			
	0	1	2	3
Dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Efasman (%)	0-30	40-50	60-70	80
Seviye	-3	-2	-1 veya 0	+1 veya +2
Kıvam	Sert	orta	yumuşak	
Pozisyon	Posterior	midle	anterior	

Uygun bir servikse karşılık düşük Bishop skoru; indüksiyon başarısızlığı, uzamış doğum, artmış sezaryen doğum oranları, artmış fetal-maternal morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Bishop skorunun modifiye edilmesindeki amaç, başarılı indüksiyonun sağlanması ve indüksiyon ile ilgili morbiditenin azaltılmasıdır.

Burnett, modifiye Bishop skorunu tanımlamıştır (Tablo 6). Bu sistemde Bishop'un 5 parametresine de en yüksek skor olarak 2 verilmiş, total maksimum skor 10 olarak bulunmuştur ve efasman yüzde olarak değil uzunluk (cm) olarak belirtilmiştir (86).

Burnett, bu skalaya göre 9 yada 10'un üzerinde puan alan gebelerin çoğu 2saatte olmak üzere 4 saat içinde; 6-8 arasında puan alan gebelerin % 90'nın da 6 saat içinde doğum yaptığı saptanmıştır. 6'dan daha az puanı alan gebelerin ise sonuçlarını ise öngörülemez olarak bulmuştur. Friedman'a göre Bishop skorunu oluşturan parametrelerin hepsi aynı değerde değildir. Açılma ögesi, silinme, seviye ve kıvama göre 2, pozisyona göre 4 kat daha önemlidir. Friedman skor 9'un üzerinde olduğunda başarısızlığa rastlanmamış, 4'den az olduğunda % 19 başarısızlık bildirmiştir. Ayrıca indüksiyondan önceki servikal durumun, latent fazın süresi ile yakından ilişkili olduğunu, aktif fazın süresince pariteden etkilendiğini göstermiştir (87). Bishop parametrelerini inceleyen birçok çalışma gözden geçirildiğinde, indüksiyonun başarısıyla en iyi korelasyonu açılmanın, en az ilişkiyi ise seviye ve pozisyonun gösterdiği anlaşılmaktadır (84).

Tablo 6: Burnet modifiye bishop skoru

FAKTÖR	SKOR		
	0	1	2
Dilatasyon (cm)	<1.5	1.5-3	>3
Efasman (%)	≥1.5	arada	≤0.5
Seviye	≥2	-1	≤0
Kıvam	Sert	orta	yumuşak
Pozisyon	Arka	orta	ön

Değişik parametrelerin farklı ağırlıkları nedeniyle birçok puanlama sisteminin geliştirilmiş olmasına rağmen, bunların hiçbiri orijinal Bishop skorlamasının tahmin gücünü arttırmamıştır. Günümüzde Bishop skorlaması, indüksiyonun süresi ve güvenliğini tahmin etmekte en güvenilir ve basit yöntem olarak kabul edilmektedir (88).

6.3.1. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları

1. Gebelikte hipertansif olaylar,
2. Prematüre membran rüptürü,
3. Koryoamnionit,
4. İntrauterin büyüme geriliği,
5. Rh izoimmunizasyonu,
6. Günaşımı gebelikler,
7. Fetal ölüm,
8. Dekolman plasenta,
9. Fetal distres şüphesi,
10. Lojistik faktörler (hastaneye olan uzaklık, psikososyal durumlar).

6.3.2. Doğum İndüksiyonu Kontrendikasyonları

Birçok klinisyen tarafından kabul edilen kesin kontrendikasyonlar:

1. Klasik uterus insizyonu olması,
2. Aktif genital herpes enfeksiyonu,
3. Plasenta veya vaza previa,
4. Bazı fetal malprezentasyonlar (transvers situs gibi).

Bazı özel durumlarda ise doğum indüksiyonu daha dikkatli kullanılmalıdır:

1. Çoğul gebelik,
2. Maternal kardiyak hastalıklar
3. Grand multiparite,
4. Makat prezantasyonu,
5. Acil doğum gerekmeyen bazı anormal fetal kalp hızı paternleri,
6. Alt segment uterus kesisi olması (89).

6.3.3. Doğum İndüksiyonu Metodları

6.3.3.1.Mekanik yöntemler

- a) Fetal membranların sıyrılması
- b) Amniotomi veya Artifisyal Membran Rüptürü ve Extraamniyotik salin infüzyonu
- c) Balon kateter
- d)Higrometrik dilatörler (Laminaria japonika)

6.3.3.2.Farmakolojik yöntemler

- a) Prostaglandinler
- b) Oksitosin
- c) PGF₂.
- d) Mifepriston (RU-486)
- e) Relaksin
- f) Nitrik oksit,

6.3.4. Prostaglandinler

Prostaglandinler servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda sıklıkla kullanılırlar. PG'ler organizmada fizyolojik etkisini organların birçoğunda gösteren siklik yağ asitlerinin bir kısmını oluşturan hormon yapısında maddelerdir. Etkisini diğer hormonlara benzer şekilde gösterdikleri halde, onlar gibi özel bezlerden salgılanmaz, sentezleri dokularda yapılır. Diğer hormonlar gibi, spesifik bazı etkileri göstermekten ziyade, endokrin olayları zinciri içinde birçok kademede rol oynarlar.

Prostaglandinler 20 karbon atomu içeren doymamış bir siklopentan halkası içerirler. PG'ler siklopentan halkasına 9. ve 11. pozisyonlarında bağlanan, fonksiyonel grupların yaptığı değişikliklerle karakterize olan A'dan J'ye kadar isimlerle kodlanan 10 değişik PG grubu içerir (90,91). E, A ve B tipleri 9. karbondaki keto grubu, F ise 9. karbondaki OH grubu bulundurur. Ayrıca E ve F'nin 11. karbonunda OH grubu bulunur. Beta keton konfigürasyonu

ise PG E'yi çok labil hale sokar; bunu PG F'de görmek mümkün değildir. Doğal olarak PG E, PG A, PG F olmak üzere 3 majör PG mevcuttur.

PG'ler canlı dokuların tümünde yaygın olarak bulunurlar. İnsanda en yüksek olarak seminal sıvıda bulunur. Primer PG'lerin (PG E, PG F, PG D) yarı ömrü kısadır, hızlı metabolize olurlar. PG'lerin yıkım enzimleri tüm vücuda yayılmıştır. Ancak en hızlı akciğer, dalak, yağ, dokusu ve bağırsaklarda yıkılır. Hızlı metabolize olduklarından etkili olabilmeleri için özellikle obstetrikte yüksek dozda verilmelidir. Bu da PG'lerin sistemik yan etkilerinin yüksek oranda görülmesine neden olmaktadır. PG'lerin yan etkilerini azaltabilmek için, hızlı metabolize olmalarını önlemek amacıyla bazı sentetik türevleri geliştirilmiştir. Bunlar daha potent ve daha uzun etkilidir. Bundan dolayı bu sentetik türevlerinin daha az yan etkileri vardır.

Üreme sisteminin çeşitli kısımlarında, bol miktarda PG oluşur. PG'ler hamile olmayan uterus düz kasının gevşemesine neden olurken, hamilelik sırasında kasılmalara neden olur. Gebe uterusunda prostoglandin sentez ve katabolizması artar. Bu görevi üstlenen en önemli organ plasentadır. Gebeliğin 7-17. haftalarında bu durumda anlamlı artış vardır (92). Plasentanın yaşlanması ile katabolizma düşeceğinden denge bozulur ve doğum başlar. Günümüzde doğum eylemi ile PG yapımı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkilere bazı örnekler verilebilir;

- 1- Doğum eylemi sırasında anne kanında ve amnion sıvısında PG düzeyi yükselir.
- 2- Gebeliğin her hangi bir evresinde verilen PG'ler (F, E), myometrial kasılmaya yol açarak doğum eyleminin başlamasına yol açar.
- 3- PG sentez inhibitörü ilaç alımı, gebeliğin uzamasına neden olur.
- 4- PG sentez inhibitörleri, preterm eylemde tedavi amacı ile kullanılır.

PG E ve PG F'in doğum eylemini başlatma ve sürdürmede önemli görevleri vardır. Birçok araştırmacı, insan myometriumunda, düşük ve yüksek afinitede PG E ve PG F_{2α} bağlanma yerleri bulmuşlardır. PG'lerin uterustaki kaynağı hem myometriumda hemde endometriumdadır (93). Hofmann ve arkadaşları 1983'te insan uterusunda PG E ve PG F_{2α} reseptör topoğrafisini çıkarmışlardır. Reseptör konsantrasyonu fundusta en fazladır ve düz kas miktarına paralel olarak serviks doğru azalır. Bunun fonksiyonel yorumu ise doğum eylemi sırasında, uterus fundusunun itici gücü sağlamak için kasılması, alt segmentin ise pasif kalarak, dilate olarak fetusun geçmesine izin vermesidir.

Prostaglandinlerin uygulanması kollajen paketlerinin çözülmesi ve submukozal su içeriğinin artması ile sonuçlanır. Uygulanmasından sonraki 24 saat içinde servikal olgunlaşmayı sağlamaları ve doğumu başlatmaları konusundaki etkinlikleri Cochrane

özetlerinde gösterilmiştir (94). Prostaglandin kullanımı (intravajinal veya vajinal) 24 saatte %30 başarısız vajinal doğumla sonuçlanırken, bu oran oksitosinde %50 olmuş, her iki grupta da sezeryan oranları arasında fark bulunamamıştır.

Dinoproston: Spontan doğum eylemi sırasında, prostaglandin E2 doğum ile ilgili fizyolojik değişikliklerde rol almaktadır ve hem serviksin yumuşamasının ve genişlemesinin, hem de uterus kasılmalarının önemli mediyatörüdür. Dinoproston (11,15s-dihidroksi-9-oksoprosto-5z, 13 E-dien-1-oik asit), PG E2'nin jenerik adıdır. Beyaz veya beyaza yakın 65-68°C erime noktası olan kristaldir. 352.48Da molekül ağırlığına ve C₂₀ H₃₂ O₅ molekül formülüne sahiptir.

Halen servikal olgunlaştırma için birçok dinoproston formülasyonu kullanılmaktadır. Sistemik uygulama, gastrointestinal yan etkileri nedeniyle ve pireksiyi içeren yan etkileri nedeniyle dinoprostonun lokal uygulanması sistemik uygulamaya tercih edilmektedir. Ticari olarak mevcut olan, lokal uygulanan formülasyonlar, şunları içermektedir:

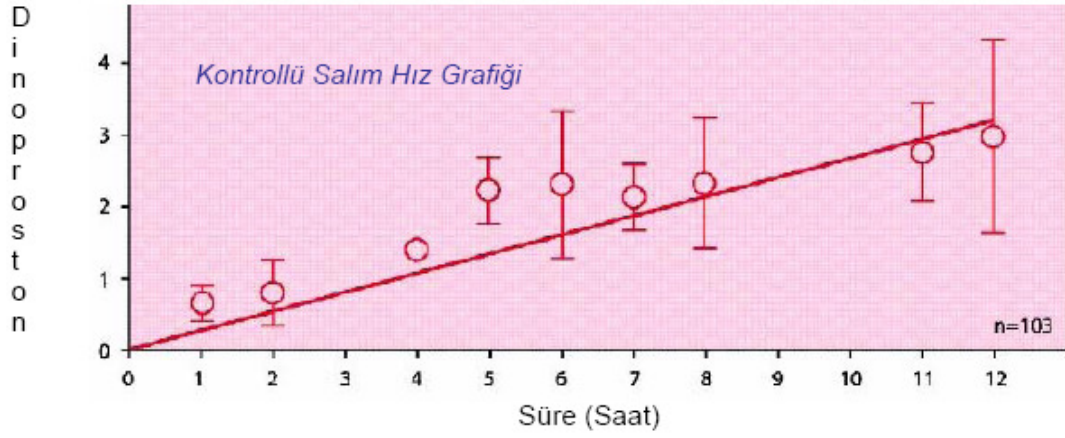
- 1- Her biri 3 mg dinoproston içeren (Prostin E2), intravajinal tablet ve suppozituarlar
- 2- Tek kullanımlık şırınga sistemi içeren 0.5 mg dinoproston içeren intraservikal jel (Prepidil, Cerviprost)
- 3- Tek kullanımlık şırınga sistemi içinde 1-2 mg dinoproston içeren intravajinal jel (Prostin E2)
- 4- Yavaş salınımlı intravajinal ovul (Propess)

Dinoprostonun topikal uygulanmasının karakteristikleri kullanılan formülasyona bağlı olarak değişmektedir (Tablo 7). Uzun süreli ve düşük doz devamlı dinoproston kontrollü salınımı, dokuların PG'e maruz kalmasını düzenleyerek, böylece uterus hiperstimülasyon oranı en aza indirilir (95). Dinoproston vajinal ovül, kullanımı kolay bir formülasyonda, düşük doz dinoprostonun devamlı, kontrollü salınımını sağlamak için geliştirilmiştir. Bu özellikleride, servikal olgunlaşmayı meydana getirmek için gerekli miktarın üzerindeki dozların uygulanmasını engellemektedir. 12 saatlik doz dönemi boyunca miktarı bilinen ve sabit dinoproston salınımı, kadınların çoğunda servikal olgunlaşmayı başarmak için tek dozun yeterli olduğu anlamına gelmektedir.

Tablo 7: Kontrollü salınının avantajları

	Propess ovül	Dinoproston jel (servikal / vajinal)	Dinoproston vajinal tabletler
Kontrollü Salım	Evet (12 saat)	Hayır	Hayır
İlaç etkisinin hemen sonlandırılması	Evet	Hayır	Hayır
Çıkarılma Kolaylığı	Geri çekme kordonu	Hayır / karmaşık Yıkama silme	Hayır / karmaşık Kalan tablet parçalarının yıkanması / elle çıkarılması
Gerekli Genel Doz	1	>1 6-8 saatte tekrar	>1 6-8 saatte tekrar
Oksitosin Öncesi Bekleme	30 dakika	6-12 saat	6-12 saat

Dinoproston vajinal ovül, kontrollü servikal olgunlaşmaya izin veren, lokal olarak uygulanan, bir dinoproston formülasyonudur. FDA (Amerika Sağlık Otoritesi) ve MHRA (Avrupa Birliği Sağlık Otoritesi) tarafından onaylıdır. 1987–1993 yılları arasında geliştirilip ilk defa 1995 yılında ABD ve İngiltere’de kullanılmaya başlanmıştır. Ovül, prostaglandin E2 olan dinoproston içerir. Dinoproston serviksin açılması ve silinmesi üzerine etki ederken aynı zamanda uterusda myometriumun kasılmasını da indükler. Her bir vajinal ovül depo olarak 10 mg dinoproston içerip bu miktar düzenli salınım için rezervuardır. Vajen içine yerleştirilip nemle temas edene kadar dinoproston rezervuar içinde kalmaktadır, vajene yerleştirildikten sonra 12 saat süreyle 0,33 mg/saat hız ile düzenli olarak dinoproston (PG E2) salar (Şekil I). PG E2 çok çabuk yıkıldığından servikte etkili doz düzeyini sağlamak için sürekli ve kontrollü salınım çok önemlidir.



Şekil I: Kontrollü salınım sistemi

Ürün tek parçalı polyester kese içerisinde ve geri çekme bandı içerisinde bulunan, ince diktörtgen, yarı geçirgen hidrojen aparatından oluşmaktadır (şekil II). Ovül 30 x 10 x 1.1 mm ölçülerindedir, yerleştirmeden önce yaklaşık 241 mg ağırlığındadır. Geri çekme sistemi 30 cm uzunluğunda olup kolay ve güvenilir şekilde ürünün çıkarılmasını sağlamaktadır. Yerleştirildikten sonra vajina sıvısını absorbe ederek yaklaşık iki katına kadar şişer ve dinoprostonu serbestleştirmeye başlar.



Şekil II: Propess vajinal ovül

Tek bir dinoproston vajinal ovül servikal olgunlaşma için genellikle en fazla 12 saat kullanılır. 12 saat sonra yeterli servikal olgunlaşma meydana gelmezse, vajinal ovül çıkarılmalı, gerekirse yeni ovül konulmalıdır. Tedavi sürecinde 2 den fazla vajinal ovül peşpeşe uygulanmamalıdır. Vajen içerisine ovül uygulanması ve çekilmesi basit bir işlemdir.

İşaret ve orta parmakları arasında tutularak, posterior fornikse yüksek pozisyonda yatay olarak yerleştirilir (Şekil III). Çıkarmayı kolaylaştırmak için bandın ucu vajinadan 2-3 cm dışarıda olmalıdır. Ovülün hidrate olması ve şişmesi için hastalar 20-30 dakika sırt üstü yatırılır. Bu süre sonunda hastalar yürüyebilir. PG E2 ovülünden 12 saat boyunca salındığı için, uterus kasılmaları ve fetusun durumu aralıklarla izlenmelidir.



Şekil III. Dinoproston vajinal ovülün uygulanması

Dinoproston vajinal ovul aşağıdaki durumlarda uygulanmamalı veya çıkarılmalıdır;

- 1- Doğum başladıktan sonra
- 2- Oksitoksik ilaçlar uygulanırken (oksitosinin aktivitesini güçlendirir)
- 3- Kuvvetli ve uzun süreli uterus kontraksiyonları istenmeyen hastalarda; Örneğin; daha önce majör uterus ameliyatı olanlar, uterus serviksinden ameliyat olanlar, önemli derecede sefalopelvik orantısızlığı olanlar, fetal malpresentasyonlar, fetal rahatsızlığı veya şüphesi olanlar, zor veya travmatik doğum geçmişi olanlar, üç'ten fazla tam miadında doğum yapanlar

4- Yeterli ön tedavi yapılmadan pelvik inflamatuvar rahatsızlığı geçirenler veya olanlar

5- PGE2'ye aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde

6- Çoğul gebelikte

Ayrıca akciğer, karaciğer, böbrek hastalıkları gibi, PGE2 metabolizmasını ve yıkımını etkileyen hastalıkları olanlarda propess kullanımı çalışılmamıştır. Bu tip hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Glokom veya astım öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. PGE2 uygulamadan önce aspirin dahil olmak üzere, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kesilmelidir.

Yapılan üç plasebo kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde; propessin anne ve fetüste çok az yan etki meydana getirerek iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, fetal sıkıntı ile (%2.8) ve fetal sıkıntı olmadan (%4.7) uterus hiperstimülasyonu ve uterus

hiperstimülasyonu olmadan fetal sıkıntı (%3.8), en sık olarak kaydedilen tedavi ile ilgili yan etkili olaylardı. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı ve ateş %1'inden az insidans ile meydana gelmiştir. Ayrıca 121 bebekte 3 yıllık takip çalışmasında fizik muayene ve psikomotor değerlendirmede hiçbir yan etki gözlenmediği bildirilmektedir (96-98) .

6.3.5 Doğumun İndüksiyonunun Komplikasyonları

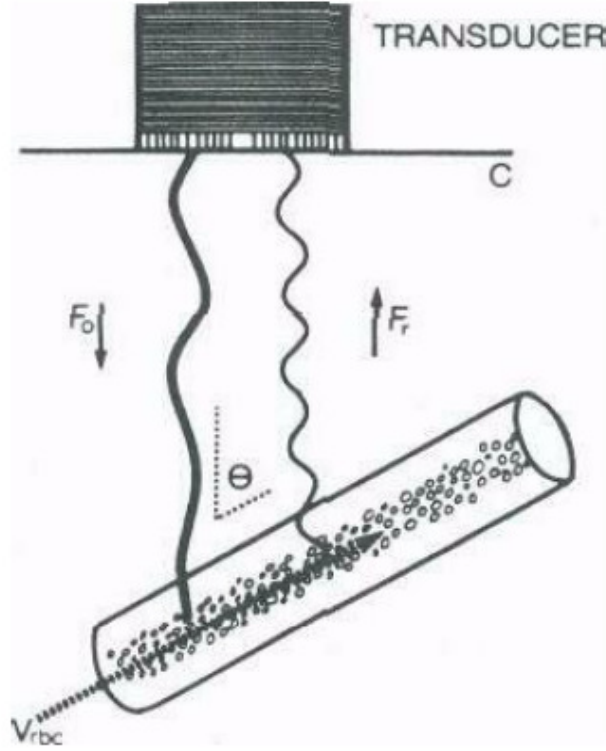
Eylem indüksiyonunun tüm yöntemleri belirli riskler taşır.

- Hiperstimülasyon ve taşistol
- Hipotansiyon
- Hiponatremi
- Başarısız İndüksiyon
- Uterin Rüptür
- Neonatal Hiperbilirubinemi

6.4.FETAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

6.4.1 Doppler Ultrasonografi Fiziği

Dalga bir objeden yansıdığından, ekoların birçok belirleyicisi olacaktır, iletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri, geri dönen ekoyu belirlemektedir. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir, bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar.(Resim 1)



Resim1. Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi

C = Sesin ortamdaki hızı

V_{rbc} = Kan akım hızı

θ = Akımın yönü ile ultrason ışını arasındaki açı

F_0 = İletilen ultrason frekansı

F_r = Geri dönen ultrason frekansı

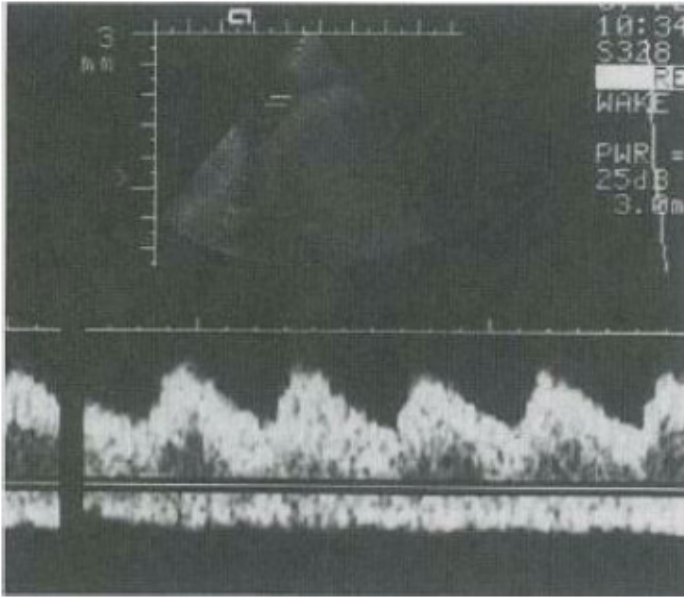
F_D = Frekansdaki Doppler kayması

$$= F_0 - F_r$$

$$= F_0 2 \frac{V_{rbc} \cos \theta}{C}$$

$$\text{Kanın akım hızı} = \frac{F_D V_{rbc}}{F_0 \times \cos \theta} = \frac{C \times F_D}{F_0 \times \cos \theta}$$

Eğer akım transdüsere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüsere uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme, Doppler kayması kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açı (Doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır. Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kırmızı kan hücreleri ultrason ışını üzerine farklı etkiler oluşturur. Işımlar transdüsere doğru ya da ondan uzaklaşan tarzda yani her yöne doğru dağılmaktadır. Transdüsere geri dönen ultrason ışınlarının bir kısmı eko oluşturur. Transdüsere geri dönen ultrason ışınlarının oranı Doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Aletin gönderdiği frekans ayarlanabilmektedir. Doku içinde ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve Doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızı ölçülen Doppler kaymasından hesaplanabilir. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişimler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir (99) (Resim 2).

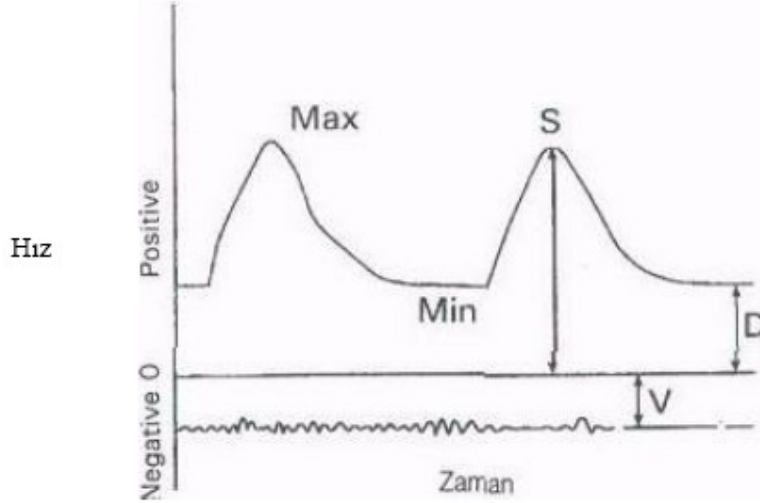


Resim 2. Term gebelikte umbilikal damarların tipik akım hızı dalga formları

6.4.2.Doppler İndeksleri

Kan akımı belirlenmesindeki var olan bu zorluklardan dolayı, kan akım hızı dalga formu genellikle distal vasküler dallarda yüksek ve düşük rezistansla alakalı paternlerin ayrılmasında kullanılmaktadır. Yaygın kullanımdaki üç indeks, sistolik/diastolik oran (S/D oranı) (100), pulsatil indeks (PI, aynı zamanda impedans indeks de denir) ve rezistans indeksidir (RI aynı zamanda Pourcelot oranı da denir) (101) (Resim 3). S/D oranı basittir ve

elle hesaplanabilir fakat diastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Yaygın pratikte 8.0'ın üzerindeki değerler tek bir kategoriye alınarak "aşırı yüksek" olarak değerlendirilir. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımıyla hesabı gerekir ki bu da çok büyük deneysel hatalara yol açabilir. Normal gebelikte, S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz komplikedir, fakat diastolik hız anormal bir şekilde düşük olduğunda yani 1.00 değerine yaklaştığı zaman rölatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder.



Resim 3. Doppler indeksleri

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min = Diyastolde minimum hızın tepe değeri (D)

V = Venöz hız (sabit)

S/D = Sistolik diyastolik oran

S-D = Rezistans indeks

S

S-D = Pulsatilité indeksi

mean

Bu indeksler aslında orandırlar ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsız ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler.

Bu indeksler başlangıçta kötü sonuçlu klinik bulgular ile istatistikî ilişkilerinden dolayı türetilmişlerdir. Bunlar genellikle "rezistans işareti" olarak kabul edilir ve akım yönündeki rezistansı gösterirler. Şimdi bu teoriyi kanıtlayacak değerli bulgular vardır.

(102,103) Umbilikal arterde yüksek rezistans paterni elde edilebilir. Bunun için koyun plasentasının damarları embolize edilmiş ve böylece akım yönündeki rezistans gösteren damarların sayısı ve çapı azaltılmıştır. Umbilikal damar ağının bilgisayarda oluşturulması ile geliştirilen matematiksel model bu teoriyi desteklemektedir. (104,105) Ancak bu arada, RI'nın kalp hızı, kalp kontraksiyonu, kan basıncı gibi fizyolojik etkenlerle değişmediği de düşünülmemelidir.

Üç indeksin de (katsayısı 0,9'u aşan) birbiriyle sıkı ilişkisi vardır.(106) Bu yakın ilişki nedeniyle biri diğerine önemli avantaj sağlamaz. Hepsinde % 10 ile % 20 arasında intrinsek hata payı vardır. (107)Diyastol sonu hızın normal olarak çok düşük olduğu erken gebelikte ya da akımın anormal bulgu olarak düşük bulunduğu dönemlerde RI yada PI avantaj sağlayabilir. Literatürde önerilen modifikasyonlar ve uyarlamalar sonuçta belirli bir indeksin kişisel seçimine dayanmaktadır.

Birçok Doppler cihazı ile yapılan araştırmalarda kan akım hızına ait dalga formu, araştırılan damarların içindeki hücrelerin hızına ait bilgiler vermektedir. Eğimin altındaki verinin çoğu göz ardı edilir, dalga şeklinin "zarfı" ya da sistolde maksimum hızın tepe değeri çalışılır. Hızlı Fourier transform analizi ile elde edilen dalga şeklinin içerdiği hız bulguları göz ardı edilir. Maksimum akım hızı için kullanılan metod ile ortalama ve ilk andaki hızlar da hesaplanabilir, birbirine yakın sonuçlar elde edilebilir, fakat bunlarda daha fazla hata payı vardır. (108)Bu dalga şekilleri üzerinde daha detaylı hesaplama çalışmaları yapmak için vakit harcamak gereksiz görülmektedir.(109)

6.4.3.Renkli Doppler Sonografi

Bu alandaki son buluşlar kan damarlarını saptamada büyük bir özgünlüğe sahiptirler. Artık renkli akım görüntülemesinin üç formatı mevcuttur. Bunların literatürdeki kısaltmaları cihazların sürekli gelişmelerine bağlı olarak güç anlaşılır haldedir. Şimdilik şunları bilmemizde fayda vardır; Renkli Doppler Sonografisi genel başlığı altında (CDS): Renkli Doppler akım hızı haritalaması (CDV); time-domain ultrasonografi (TDU) ve renkli Doppler güç spektrumu/enerji analizi (CDE). CDV birkaç yıldan bu yana kullanılmaktadır. Uzaysal olarak kökenlenmiştir. Doppler kaymasını ve uzaysal eko yerleşiminin kullanımını sağlar. Bir işlem sırasında değişken Doppler tekniğinin analoğu Doppler kayması eş zamanlı görüntüde yer alır

ve değişik şiddetlerde pozitif ve negatif akım olarak gösterilir. Bir renk spektrumu, hız spektrumunu gösterir ve farklı renkler ileri ya da geri akımı belirtir (Resim 4)(110) .

Renkli Doppler akımı değişken Doppler akımı gibi hataya açıktır, fakat renkli Doppler akımı daha az ses şiddeti kullanır.



Resim 4. Umblikal kordonun insersiyon noktasında renkli Doppler hızı görüntüsü. Kırmızı pozitif, transdüser'e doğru geleni (umblikal arter) belirtir. Mavi negatif, transdüserden uzaklaşanı (umblikal ven) belirtir.

TDU'da Doppler kayması kullanılmaz.(111) Ekonun ulaşım zamanındaki değişikliklerin kombinasyonu yansıtıcı hareketini belirler. Bu sistem ekodaki bilgilerin analizini yapmak için farklı yaklaşımlar kullanır. Temel prensip hedeflenen eritrositlerin hareketinin izlenmesidir. Belli bir mikroaralıktan sonra, başka bir ultrason sinyali iletilir. Bu iletilen sinyalin ekosu, önceden belirlenen hedefin yol aldığı yön ve mesafesini belirler. Kan akımındaki ilk hedefin belirlenmesi rastlantısaldır. Süregelen yeni örneklemeler sayesinde geri dönen ekolar çok az yer değiştirmiş olan aynı Eritrosit grubuna aitmiş gibi kabul edilebilir. Bu hareket saniyede yüzlerce kez tekrarlandığında, akım gerçek zamanlı olarak gösterilebilir. Açının düzeltilmesi ya da daha kesin tabiriyle insonasyon açısının bilinmemesi, akımın değerlendirilmesinde her iki yöntem için de en büyük sorundur.

Üçüncü renkli format olan renkli Doppler güç spektrumu analizi (Renkli Doppler Enerji, ya da CDE), analizi sırasında eko amplitüdünü kullanır. (112,113)Yansıyan frekans sıklığına karşı, sinyallerin şiddetine belli değerler verilerek değerlendirildiğinde "güç yoğunluğu spektrumu" hesaplanabilir. Bu spektrum gözlenen velosite aralıkları üzerine, yansıyan ekoların güçlerinin toplamını gösterir. Eğer zamanla tekrarlanırsa, güç spektrumu,

enerji profili üretir. Aynı zamanda çekilmiş gerçek zamanlı görüntülerin yeniden değerlendirilmesi ile elde olunan transparan gri resimlerin süperimpozisyonu ve bu sayede kan akımının net olarak görüntülenmesi sağlanır.(Resim 5)

Akımın enerjisi yönsüzdür ve bu birçok avantajı doğurur. Renkli Doppler enerjisi Doppler açısından bağımsızdır. Böylece, açı değişse de yansıyan Doppler sinyalinin enerjisini belirten tüm spektrum frekansa bağlıdır. Bundan dolayı, ortalama frekans ya da velosite değişse de spektrumun enerjisi sabit kalır. Doppler açısı 90° olduğunda ya da çok düşük akımlarla, aliasing olmaksızın geniş bir velosite aralığı aynı anda gösterilebilir. Damar vibrasyonunun oldukça düşük velositelerine dayanan bilgilerle sistemde daha ileri modifikasyonlar yapılabilir ve böylece fetal kan basıncı non-invazif saptanabilir.



Resim 5. Renkli Doppler ile gerçek bir kord düğümünün gösterimi

Renkli Doppler Enerjisi, Renkli Doppler hız ölçülere karşı şu alanlarda avantaja sahiptir: Artmış sensitivite, açıya bağlı olmayış, aliasing olmayış. CDE ile velosite büyüklüğü ve her iki yönün tespiti yapılamaz. Bu nedenle, düşük akımlı damarların incelenmesinde ideal olan CDE ve PW'nin birleştirilmesidir(112).

6.4.4.Gebelikte Renkli Doppler Sonografinin Yeri ve Kullanım Alanları

Doppler ultrasonografi, fetal ve maternal fizyoloji ve patofizyolojiyi değerlendirmek için kullanılabilen, hızlı güvenilir ve noninvaziv bir inceleme yöntemidir.(108) Özellikle fetal distres ile anormal Doppler dalga formları arasındaki yakın ilişki tetkikin kullanım alanlarını

genişletmektedir. Anormal Doppler sonuçlarının ortaya çıkması ile şiddetli fetal distressin gelişmesi arasında geçen zaman, altta yatan nedene göre değişkenlik göstermektedir. İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) için bu süre 5–6 hafta iken, şiddetli preeklampsi için 24–48 saat gibi kısa bir süre olabilmektedir. Obstetrik Doppler incelemesinde, genel Doppler tekniğinde uyulacak kuralların yanı sıra, dikkat edilmesi gereken birkaç önemli özellik daha bulunmaktadır. Bunlardan ilki hastanın pozisyonudur. İnceleme genellikle süpin ve hafif sola yatık pozisyonda gerçekleştirilir. Burada önemli olan nokta; uterin ve umbilikal arter ölçümü değerlerinde değişikliklere yol açan, supin hipotansiyon sendromundan kaçınmaktır.(114)

Fetal hareket ve solunum, akım hız ve dalga formlarında ciddi değişikliklere yol açan ve incelemeler sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken noktalardır. Fetal aorta, serebral damarlar ve umbilikal arter Doppler dalga formları üzerinde oluşturdukları değişiklikler, çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. (111)Örneğin yüksek amplitüdlü fetal solunum, fetal internal karotid arter pulsallite indeksinde (-) %25' den(+) %30'a varan değişikliğe yol açmaktadır.(110) Fetal hareketin varlığının direk olarak gözlenmesinin yanı sıra, inceleme sırasında belirgin fetal hareket ya da solunumun olmadığı dönemde en az beş kardiyak siklusun kaydedilmesi idealdir. Belirgin değişken amplitüdlerin izlenmesi fetal solunumu düşündürmelidir. Genellikle ideal şartlarda elde edilmiş traselerde bile, üç farklı kardiyak sıklıktan ölçülen ortalamaların alınması önerilmektedir.(114)

Dopplerin günümüzdeki obstetrik uygulamaları, dalga formu analizi, renkli Doppler, power Doppler ve 3-Boyutlu Power Doppler'i içerir. Umbilikal, uterin, ovarian ve intraplasental arter akımlarının Doppler dalga formu analizi, İUGG, maternal hipertansiyon, maternal lupus, diyabet ve fetal hipoksinin değerlendirilmesine yardım eder(114).

6.4.5. Renkli Doppler Sonografide İncelenen Damarlar

Gebelikte fetomaternal dolaşımdaki kan akımının değerlendirmesinde sıklıkla incelenen damarlar; umbilikal arter, maternal uterin arter, fetal serebral arterler ve aorta olmakla beraber aşağıdaki damarların tümü incelenebilmektedir.

A) Maternal damarlar;

- 1- İliak arterler
- 2- Uterin arterler
- 3- Arkuat arterler

B) Fetal damarlar:

- 1- Umbilikal arterler
- 2- Umbilikal ven

- 3- Aorta
- 4- İnférieur vena kava
- 5-Serebral damarlar
- 6-Duktus arteriozus
- 7-İtrakardiyak akım
- 8-Diğer fetal damarlar (örneğin; renal arter) (113-117)

6.4.6.Patolojik Doppler Bulgularına Yol Açan Durumlar

- İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGG): Umblikal arterde diastolik kan akımının azalması İUGG' nin en erken belirtisi olabilmektedir. Bazı ciddi vakalarda diastolde akım tamamen kaybolabilir ve hatta tersine dönebilir Ayrıca uterin ve arkuat arterlerde azalmış diastolik akım izlenebilmektedir. Buna karşın serebral damarlarda direncin azalması ve diastolde kan akımının artması söz konusudur. Bu durumun hipoksiye sekonder redistribüsyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.(114-116)
- Preeklampsi:Gebeliğin indüklediği hipertansiyon tüm primiparların yaklaşık %7 sinde izlenebilmektedir. Patolojik olarak intervillöz boşluk perfüzyonunda azalma mevcuttur. Bu vakalarda İUGG' ne benzer Doppler bulguları saptanmaktadır. Hafif ya da orta şiddetli preeklampsilerde, İUGG oluşmadıkça herhangi bir patolojik Doppler bulgusu saptanmayabilir. Şiddetli preeklampsilerde ise Doppler bulguları sıklıkla patolojiktir.(113,118-120)
- Çoğul Gebelik: Doppler ultrasonografide, ikiz gebeliklerde, 30. haftadan sonra ölçülen ortalama S/D oranlarının normal (tek) gebeliklerdeki fetüslerde ölçülen değerlere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(118)

6.4.7.Umblikal Arter Doppleri

Normal bir fetusta iki adet UA bulunur. Bu arterler sabit çapta olmaları, dallanma göstermemeleri ve kordon boyunca bir sıvının içinde bulunmaları nedeniyle Doppler incelemesi için ideal damarlardır. Kordonun spiralleşmesi kurvatür çapının damar çapından (1-2mm) kat kat geniş olması ve fokal olarak kıvrımsız olmaları nedeniyle önemsizdir (121). Normal bir gebelikteki UA akım hızı dalga formları hem sistolde hem de diastolde, yüksek hızda ileriye akımlı, karakteristik "düşük-direnç" paternine sahiptir. Gebeliğin ilerlemesiyle UA'nın akım hızı dalga formları değişir. Birinci trimesterde diastol sonu akımı sıklıkla yoktur ve ilerleyen gebelikle birlikte diastolik komponent artar. Gebeliğin ilerlemesiyle,

büyük olasılıkla plasental vasküler direncin düşmesine bağlı olarak PI, RI ve S/D oranları düşer (122). Gerçekte, gebelik boyunca plasentanın büyümesi ve villus sayısındaki artış, umbilikal-plasental vasküler ağacın genişlemeye devam etmesine ve bu yüzden vasküler direncin düşmesine sebep olur(122).

6.4.8.İnapartum Doppler İncelemesi

İnapartal Doppler kan akım ölçümleri; doğumun patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması bakımından dikkate değer bir yöntem olduğu halde şimdiye kadar çok az sayıda araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Bunun muhtemel sebeplerinden biri doğum esnasında Doppler akım ölçümlerinin getirdiği teknik zorluklardır. Uygulama sırasında uterin kontraksiyonlar maternal kan dolaşımında değişikliklere yol açar. Ayrıca annenin doğum sancılarına bağlı pozisyon değişiklikleri ve düzensiz nefes alıp vermesi de Doppler sinyallerinin kaydedilmesini zorlaştırmaktadır. Membran rüptürü veya oligohidramnios gibi amniyotik sıvının az olduğu durumlar da fetal damarlarda Doppler ölçümünü önemli ölçüde zorlaştırmaktadır. Kontraksiyonlarla birlikte hem annenin karnındaki prob, hem de fetusun pozisyonunda değişiklikler olmakta bu da sıklıkla sinyal kalitesini bozmaktadır.

Obstetrik uygulamalarda Doppler sonografi, riskli gebeliklerde takip yöntemi olarak utero-fetoplasental kan akımının kronik ya da subakut değişikliklerini değerlendirmekte kullanılmaktadır. Teorik olarak uterin kontraksiyonların anlamlı damarsal akım değişikliklerine neden olması gerekir ve bu nedenle inapartum Doppler analizlerinin de inapartum fizyolojiye ışık tutacak veriler elde edilmesine olanak vermesi beklenir.

Fetusun travaya olan cevabını ölçmek için KTG ve fetal saçlı deri pH'ı kullanılmaktadır. Ancak bu iki parametrede meydana gelen değişikliklerin gerçek fetal durumu ne derece yansıttığı bilinmemektedir. Travayda yapılan Doppler ise fetal fizyolojiye daha farklı bir bakış açısı getirir. Antepartum çalışmalar ile fetal iyilik hali arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Antepartum dönemde tespit edilen bir damarsal patoloji plasental yetersizliğe bağlı ise bunun kalıcı olması beklenir. İnapartum olarak uyguladığımız dopplerde de bu patolojilerin tespit edilebilmesi gerekir. Bu da inapartum doppler analizinin Fetal distress gelişim riski olan fetusu önceden tanıyabilmesine olanak verir(123).

Plasental yetmezlik sendromu tabanında gelişen gebelik komplikasyonlarının çok çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Bu bozukluğa örnek olarak plasental yetmezlik sonucunda sık ortaya çıkan intrauterin gelişme geriliği ve prematürite verilebilir. Normal seyreden bir gebelikte anneden fetusa giden kan miktarı fetusun gelişimi ve oksijenasyonu için yeterli miktarlardadır. Ancak preeklampside olduğu gibi vaskülopatiye seyreden bazı durumlarda bu

kan miktarı azalır ve fetusa yeterli kan gitmez. Uteroplasental yetmezlik (UPY) ya da plasental yetmezlik (yetersizlik) olarak adlandırılan bu durum azalmış kanlanma, yetersiz oksijen ve besin maddesi sunumu yaratarak madde alış veriş kapasitesini azaltmakta ve metabolizmayı yavaşlatmaktadır. Placenta yetmezliğinin patofizyolojik sonuçları genellikle hayvan deneylerinde değerlendirilmekte ve esas olarak uteroplasental ve fetoplasental dolaşım mekanizmalarını ilgilendirmektedir(123).

UPY'nin tanısının en erken dönemde konması önemlidir. Elimizde var olan antepartum test yöntemlerinin iyi bir fetusu tanıyabilme güçleri oldukça yüksektir. Buna karşın kötü durumda olan bir fetusa işaret ettiklerinde genelde geç kaldığını gösteren bulgular mevcuttur (123). KTG ile fetusu tehdit eden bir asfiksi ortaya konulduğunda, plasental yetmezliğin hipoksemi, hipoksi veya asidoz nedeniyle fetal kalp-dolaşım regülasyonuna etkileri değerlendirilebilmektedir. Ancak KTG plasental yetmezlik fetal hemodinamik dengeyi etkileyecek kadar ilerlediğinde uyarıcı bulgular vermektedir.

Ultrasonografik biometri ve biyokimyasal takip metotları gibi tanısal anlamda kendini kanıtlamış yöntemler, günümüzde de halen obstetrisyenlerin başlıca yardımcısı durumundadır. Ancak bu yöntem daha ziyade retrospektif bir inceleme aracı olarak kabul edilmektedir. Doppler ise UPY'yi erken dönemlerinden itibaren henüz KTG bulguları ortaya çıkmadan tanıyabilme gücüne sahiptir (121, 124). UPY gelişmeye başladığında o ana kadar normal olarak gelişmiş fetusun intrauterin gelişim hızı azalır. Fetus aldığı yetersiz kanı en verimli şekilde kullanmaya yönelik olarak refleks bir süreçle dolaşımının büyük kısmını seçici bir şekilde hayati önemi olan organlarına, yani beyin, adrenal, karaciğer ve myokarda yönlendirir.

Fetoplasental kanlanma, diğer dolaşım organlarının aksine, nöral veya endokrinolojik regülasyon mekanizmalarına tabi değildir. Fetus adeta kendisine placenta tarafından verilen sınırlar dahilinde büyümektedir. Bu sınırlar bir rezerv kapasitesinin oluşturulmasını güvence altına almak amacıyla geniş tutulmuştur, fakat buna rağmen genetik olarak belirlenmiş görünmektedir. Gebeliğin ilerlemesi sırasında çeşitli faktörler nedeniyle bu güvenlik rezervi tükenebilmekte ve sistem dekompanse olabilmektedir. Burada yerleşmiş takip yöntemlerinin tanısal yetersizlikleri hissedilebilir boyutlara ulaşmaktadır. UPY etkilerini göstermeye devam ettikçe fetusun enerji depoları tükenir. Kan akımının bu seçici yönlendirmesi daha da ilerlediğinde böbreğe gönderilen kan miktarı da iyice azalır ve buna paralel olarak fetal idrar yapımı azalır. Bu da sıklıkla ultrasonografide başka bir nedenle açıklanamayan ASİ azalması şeklinde karşımıza çıkar. Serebral damarlarda seçici yönlendirme (redistribüsyon veya santralizasyon) sonucu gelişen vazodilatasyon bu damarlara yapılan Doppler analizleriyle

ortaya konabilmektedir (125). Fetus yetersiz olan enerji maddeleri ve oksijeni en iyi şekilde kullanmak için beden hareketlerini de kısıtlar ve bebek hareketlerinin azaldığını hissetmesine neden olur. Plasental yetmezliğin başlattığı bu süreçte belli bir aşamadan sonra artık alınan oksijen miktarı çok yetersiz kalır ve kullanılan enerjinin büyük çoğunluğu anaerobik metabolizmadan sağlanır. Zaten kısıtlı olan enerji verici maddelerin daha da verimsiz kullanılmasına yol açan bu alternatif metabolizma şeklinin devreye girmesi, bu metabolizmanın son ürünü olan laktik asit ve diğer organik asitlerin fetal kanda birikmelerine yol açar. Bu noktadan itibaren artık fetus aleyhine geri dönüşümsüz bir süreç işlemeye başlar. Her ne kadar beyin ve diğer hayati organlar nispeten korunsa bile, kan pH'ı giderek asitleşir ve enerji depoları daha hızlı bir şekilde tükenir. Fetus vücudunda asidoza bağlı multipl organ hasarı başlar. Bu durum asfiksi olarak adlandırılır ve fetusun intrauterin dönemde ölmesine neden olabilir. Travay öncesi fetal ölüm olmasa bile intrapartum dönemde asfiksi ağırlaşabilir ve fetus bu dönemde ölebilir. Bu fetuslarda hasarın hangi döneminde bu zararlı intrauterin ortamdan kurtulduğuna bağlı olarak doğum sonrasında çeşitli ağırlıklarda seyreden komplikasyonlara sık rastlanır ve bunlar daha sıklıkla yoğun bakım gerektirirler. Bunların bir kısmında yaşamlarının ileri dönemlerinde nörolojik sekeller görülebilir.

Noninvazif bir yöntem olarak doppler sonografinin kullanımının başlaması, bu alanda sistematik yaklaşım açısından ciddi avantajlar sunmaktadır. Metod sayısız klinik incelemelerde halen kullanılmaktadır. Bu metod direnç ve impedansın tahmin edilmesini mümkün kılmakta ve bu yolla bir akım bölgesinin perfüzyonu hakkında bir yorum yapılabilmesine yardımcı olmaktadır. Hazırlanmış koyun fetuslarında invazif metotlarla fetoplasental dolaşımda en anlamlı kan basıncı düşüklüğünün villöz ağaç üstünde olduğu gösterilebilmiştir (126). Bu bulgular fetoplasental kompartman direnç ve impedansının, önemli ölçüde plasental villöz vaskülarizasyon tarafından belirlendiğini ve örneğin umbilikal damarların burada sadece minimal bir etkiye sahip olduklarını göstermektedir. Fetal UA'da kalitatif direnç göstergeleri olarak ölçülen impedans değişiklikleri, fetal hareket paterni veya KTG değişikliklerine göre günler hatta haftalar öncesinde belirti vermeye başlamakta (127) ve bu yolla prospektif olarak gebeliğin doğuma kadar takibini mümkün kılmaktadır. Bu yararlılık risk grupları için önemli bir ilerlemedir ve Doppler bulgusunun bilinmesinin obstetrik acil durumların azaltılmasını sağladığı, bazı prospektif randomize çalışmalarda kanıtlanmıştır (128, 129).

Intrapartal olarak uygulanan doppler sonografi ölçümleri hem non invaziv olup gebelere rahatsızlık vermemekte hemde fetal kalp frekans değişimlerine neden olan patofizyolojik mekanizmaların açıklanmasına yardımcı olabilmektedir. Bazı olgularda, bu yol

daha iyi bir prognoz tahminini mümkün kılacaktır. Ayrıca, fetal hemodinamikte dramatik değişimlere neden olan akut fetal asfiksini fetal ve/veya maternal damarlarda kan akım değişikliklerine yol açıp açmadığı konusunda yardımcı olabilecektir (130-133).

Rutin uygulamada, yapılan Doppler sonografide fetusun hareketsiz olması ve uterusun kontraksiyonsuz dönemde olması arzu edilir. Yine de Doppler sonografi ile KTG'yi karşılaştıran ve kontraksiyonlu uterusu yapılan çalışmalar vardır. Uterin kontraksiyon varlığında umbilikal kord ve intrafetal damarlara baskı nedeniyle oluşan etkiler, akut impedans değişikliklerine neden olan diğer sebeplerden ayırt edilmelidir(133).

6.5. UMBİLİKAL KORD ARTERYEL KAN GAZI

Umbilikal damarlardan alınan kan, doğumdan sonraki dakikalar ve saatler içinde fetusun metabolik durumunu incelemek için yapılan asit baz çalışmalarında kullanılır. Kordon gazları asidoz varlığını veya yokluğunu saptamak, asidoz sebebinin respiratuar ve ya metabolik olduğuna karar vermek amacıyla çalışılır. Asidozun kaynağı ve tipi belirlendikten sonra resüsitasyon planlanarak komplikasyonlar tedavi edilir(134).

Umbilikal kord kanı asit baz durumunun yorumlanması kadar umbilikal korddan uygun şekilde kan alınması da bir o kadar önemlidir. Umbilikal kordun 10-20 cm'lik kısmı doğumun hemen ardından klampe edilir. 20-30 saniye gecikmenin hem PCO₂'yi hem de pH'yı değiştiriyor olması, kordun klampe edilmesinin öneminin altını çizmektedir. Arteriyel kan kordun izole edilen kısmından 1 ya da 2 ml'lik liyofilize heparin içeren ticari bir şırıngaya veya 1000U/ml heparin içeren solüsyonla yıkanmış benzer bir şırıngaya çekilir. Umbilikal kordondan arter izole edilemiyorsa plasentanın koryonik yüzündeki arterden örnek alınabilir. Daha sonra iğne kapağı kapatılır ve buz parçaları içeren plastik bir torbaya yerleştirilerek hızla laboratuara götürülür(134). Uygun koşullarda alınan kanda oda sıcaklığında 60 dakikaya kadar PCO₂ ya da pH'da az bir değişiklik olduğu Duerbeck(1992) tarafından saptanmıştır. (135)

Kordon veni fetusa oksijenize olmuş kanı taşıırken, iki küçük arteri fetustan deoksijenize kanı plasentaya taşır. Kordon arter kanı fetal asit baz durumunu yansıtırken venöz kan maternal asit baz durumunu ve plasental fonksiyonun kombinasyonunu yansıtır. Kordon arter kanı venöz kana göre daha düşük pH, pO₂'ye ve daha yüksek pCO₂'ye sahiptir. Normal doğum eyleminin gerçekleşmesi sırasında fetal oksijenizasyon ve pH azalır. Term

yenidoğanda normal ve anormal umbilikal kord kanı pH'sı ve kan gazı değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 8-Tablo 9). (136)

Tablo 8: Doğum Sonrası Normal Fetal Kord Kanı ph ve Gaz Değerleri

	VEN		ARTER			
pH	7,35	7,34	7,28	7,28	7,27	7,25
HCO₃ (mEq/L)	20,4	21,4	22,3	23,1	22,0	
pCO₂ (mmHg)	38,2	40,7	49,2	49,9	50,3	50
Base Ekses (mEq/L)	-2,4			-3,6	-2,7	-4,3

Tablo 9: Anormal Fetal Kord Kanı pH ve Gaz Değerleri

	Respiratuvar Asidoz	Metabolik Asidoz
pH	< 7.25	< 7.25
P02	Değişken	< 20 mmHg
pC02	> 50 mmHg	4555 mmHg.
Base Defisit	< 10 mEq/l	> 10mEq/l
	Respiratuvar Asidoz	Metabolik Asidoz
	Düşük pH	Düşük pH
	Yüksek pC02	Normal veya yüksek pC02
	Normal Baz Ekses	Yüksek baz eksis

Amerikan Pediatriyenler Akademisi ve ACOG düşük Apgar'lı tüm yenidoğanlarda bu duruma neden olabilecek hipoksiye bağlı metabolik asidemi ve diğer durumları ayırt edebilmek için kord kanı pH ve gaz analizini önermektedirler.(136)

Laktat analizinin avantajları perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olan metabolik asidozu değerlendirmedeki yeri, 5 µl örnek alınmasının yeterli olması (pH için 25 µl) ve hava kabarcıklarının sonucu etkilememesidir (137). <4,2 mmol/L normal, 4,2-4,8 mmol/L preasidoz, >4,8 mmol/L asidemi olarak değerlendirilir.

6.6. APGAR SKORLAMASI

İnfanın resusitasyonu ihtiyacını değerlendirmek için 1 dakikada ve 5. dakikada Apgar skorlama sistemi kullanılmaktadır. Apgar skorlama sistemi Tablo 10'daki gibi yapılmaktadır.

Tablo 10:Apgar skorlaması

Belirtiler	0 puan	1 puan	2 puan
Kalp Hızı	yok	<100	>100
Solunum eforu	yok	yavaş,düzensiz	iyi,ağlıyor
Kas tonusu	gevşek	extremitelerde biraz fleksiyon	aktif hareketler
Refleks iritabilite	cevap yok	yüz buruşturma	şiddetli ağlama
Renk	mavi	vücut pembe ext mor	tamamıyla pembe

Apgar skoru 7-10 puan arasında olan değerler sağlıklı yenidoğan olarak değerlendirilirken, 4-6 puan arası orta, 0-3 puan arası ağır depresyon olarak nitelendirilmektedir. Apgar skorunun etkileyebilecek durumlar vardır.

a)İnfanın fizyolojik maturasyonu: immatürite tonus, renk ve refleks iritabiliteyi etkilemektedir

b)Fetusun nöromusküler veya serebral malformasyonları: tonus ve solunum eforuna etkili

c)Maternal tedaviler

d)Fetusun kardiovasküler hastalıkları

e)İnfeksiyon

f)Amnion sıvısında mekonyum; trakeada mekonyum solunum depresyonu yapmaktadır.

Apgar skorlaması; doğumda infanın durumunun değerlendirilmesinde hızlı bir yöntemidir. Ancak destekleyici veriler olmadan tek başına antenal olaylarla ve uzun dönem sonuçlarla ilişkilendirme girişimi doğru değildir (136).

1.dakika Apgar skoru infanın gelecek durumu ile bağlantılı değildir. 5.dakika Apgarı resusitasyon çabalarının etkili bir göstergesidir. 1982'de Sykes ve arkadaşları ağır asidoz (umbilikal arter pH<7,1 ve baz defisiti>12 mmol/l) saptanan bebeklerin sadece %27'sinde 1.dakika Apgar skoru 7'nin altı olarak bulmuşlardır. Benzer olarak 1.dakika Apgar skoru 7'nin altı olanların %21'inde ağır asidoz saptanmıştır (138). 1984'te Nelson ve Ellenberg kötü

nörolojik sonucun bir göstergesi olarak Apgar skoru ile obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Gebeliklerin %62'sinde çeşitli geç gebelik komplikasyonları saptanmış ve tek başına ele alındıklarında hiç biri serebral palsi ile güçlü ilişki göstermemiştir. Ancak komplike doğumlarla dünyaya gelmiş ve 5.dakika Apgar skoru 3 ve 3'ün altı olan infantlarda serebral palsinin insidans ve mortalitesinde fark edilecek derecede artış saptanmış. Komplikasyon olmadığı zaman Apgar skorlaması tek başına yüksek risk seviyesi ile ilişkili değildi (139). Luthy ve arkadaşları 1987'de 1.dakika Apgar skoru 3 ve 3'ün altı olan düşük doğum ağırlıklı infantlarda ölüm insidansının 5 kat ve serebral palsi insidansının 3 kat arttığını bildirmişlerdir(140).

1.ve 5.dakika Apgar skorları hem nedenle hem de sonuçla zayıf ilişkili olduğundan skorlar tek başına gerçek asfiksini ne delili ne de sonucu olarak değerlendirilmelidir. Dolayısıyla düşük 5.dakika Apgar skoru tek başına, daha sonra serebral felç gelişmesinin perinatal asfiksi sonucu olduğunu göstermez (140).

7. MATERYAL-METOD

Bu araştırma preeklampitik gebeliklerde doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan dinoprostone (PGE₂) vajinal ovülün (Propess®, Controlled Therapeutics Ltd., Glasgow, İngiltere) travay esnasında umblikal arter Doppler ultrasonografisi (Esaote®, Genova, İtalya), doğumda fetus umblikal arter kan gazı (pH-laktat) ve 1. ve 5. dakika apgar skorlamasına bakılarak fetal iyilik haline olan etkisini araştırmak amacı ile yapıldı. Çalışma kontrollü, basit rastgele yöntemle vaka kontrol çalışması olarak düzenlendi. Çalışma Tıp Fakültesi Araştırma, Eğitim, Planlama ve Etik Kurulun (11.06.2009 tarih ve 2008/01 sayılı yazı) onayını takiben Temmuz 2009- Nisan 2010 tarihleri arasında yapıldı. Propess ile doğum indüksiyonu yapmak için preeklampsi tanısı almış 49 miad gebe (27 nullipar ve 22 multipar) ile herhangi bir neden ile doğum indüksiyonu kararı verilmiş 47 miad gebe (24 nullipar ve 23 multipar), toplam 96 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütüldü. Belirtilen tarihler arasında çalışma kapsamında değerlendirilen hastalar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

7.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya katılma kriterleri:

1. Preeklampitik gebe.
2. Baş gelişi,
3. Gestasyonel yaşı 38-42 GH.
4. Bishop skoru <6,
5. Tahmini fetal ağırlığı USG ile 4000 gr ve altında olanlar,
6. USG ve NST ile Fetal kardiyak aktivite normal değerlendirilenler,
7. Tek, canlı,
8. Uygulamadan önce 30 dakikada, ikiden fazla kontraksiyon olmayan olgular
9. Kontrol grubu için; 38-42 GH' da EMR, oligohidramnios, sürmatürasyon, lojistik faktörler (hastaneye olan uzaklık, psikososyal durumlar) nedeniyle doğum indüksiyonu kararı verilmiş gebeler.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

1. İndüksiyona başlamadan önce fetal kardiyak aktivitede bozulma olanlar,
2. İndüksiyon için obstetrik kontrendikasyonu olanlar,
3. Vajinal kanaması olanlar,
4. Prostaglandin alerjisi olanlar,
5. USG ile doğum ağırlığı 4000 gr ve üstü olanlar,
6. Gestasyonel yaşı 38 GH. den küçük gebelikler
7. İkiz gebelikler

7.2. Çalışma Protokolü

Hastanemize başvuran hastaların gestasyonel yaşı, son adet tarihleri belirlendi. Anamnezleri alındı, fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Bishop skoru belirlendi. Rutin hemogram, kan grubu, tam idrar analizleri ile birlikte ultrasonografik bulguları ve biometrik ölçüm değerleri kaydedildi. Preeklampitik hastalarda ve kontrol grubu için 38-42. GH. arasında herhangi bir nedenle indüksiyon kararı verilmiş gebelerde NST ile fetal kalp traseleri ve uterin kontraksiyonlar değerlendirildi.

Dinoproston ovül posterior fornikse, ovülün kendiliğinden düşmesini engellemek için, yatay olarak yerleştirildi ve uygulandığı zaman kaydedildi. Ovül uygulanan hastalara en az 30 dk boyunca kardiyotokografi cihazı (Sonicaid Team Fetal Monitor®, Cardiff, İngiltere) ile NST uygulandı. Kardiyotokografik bulgular değerlendirilirken; bazal fetal kalp hızı 120-160 atım/dk. olarak alındı. 160 atım/dk'nın üzeri fetal taşisistol, 2 dakikadan daha sık aralıklarla gelen veya 90 saniyeden uzun süren kontraksiyonların varlığı hiperstimülasyon olarak değerlendirildi. 30 dk'lık izlemde normal trase izlenen hastaların mobilize olmasına izin verildi ve 2 saatlik periyotlarla NST tekrarı yapıldı. Hastalar belli aralıklarla vaginal muayene yapıldı. Uygulanan dinoproston ovül her hastada en fazla 12 saat tutuldu. Yeterli servikal dilatasyon ve efasman oluşmayan olgularda 12 saatten sonra dinoprostone ovül yenilendi.

Hiperstimülasyon durumunda, servikal açıklığın 4 cm ve üzeri olduğu durumlarda veya kardiyotokografide anormal fetal trase izlendiğinde ovül daha erken çıkarıldı. Hipertonik kasılmaları olan veya hiperstimüle olan hastalara aşağıdaki işlemler uygulandı;

- (1) Hasta sol yanına döndürüldü,
- (2) 500 ml ringer laktat solüsyonu bolus seklinde infüzyon ile verildi,
- (3) Nazal kanül veya maske ile oksijen uygulandı.

Etkili uterin kontraksiyonlar, 10 dk'lık izlemde toplam 150-200 Montevideo ünitesi olacak şekilde gelen düzenli uterin kasılmalar şeklinde tanımlandı.

Kontraksiyonlar oluştuktan sonra USG cihazı ile umbilikal arter doppler indeksleri (RI, PI, S/D) ölçüldü ve dinoproston ovül çekildi, çekilme süresi belirtildi. Travay süresi belirtildi. Anormal vaginal kanama, fetal distress, ilerlemeyen eylem, indüksiyonda başarısızlık durumlarında doğum şekli sezeryan olarak belirlendi. Doğumda umbilikal arter kord kan gazı (pH-laktat) değerlerine bakılıp, 1. ve 5. dakika apgar skorlaması yapıldı.

7.3.Olgu Formu

Adı Soyadı:

Yaş:

G:

P:

A:

Y:

DÖ:

ÖD:

SAT:

USG:

BPD:

FL:

Serviks uzunluğu:

Bishop skorlaması:

Tanı:

İndüksiyon endikasyonu:

Propess çekilme süresi:

Travay süresi:

Travay öncesi Doppler:

Travay sonrası Doppler:

RI:

PI:

S/D:

RI:

PI:

S/D:

Doğum şekli:

Umbilikal kord arteriyel kan gazı:

pH:

Laktat:

Apgar skorlaması:

1. dak:

5. dak:

7.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamaları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Her grupta; Propess öncesi ve sonrası ölçümleri arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla, Eş yapma t testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede; gruplarda Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 ve %1 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

8. BULGULAR

Çalışmaya 49 preeklampitik hasta (27 nullipar ve 22 multipar) ve normal gebe grubu için 47 miad gebe (19 nullipar ve 28 multipar) olmak üzere toplam 96 hasta dahil edildi. Preeklampitik hasta grubu ile normal gebe grubunun temel özelliklerine bakıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). (Tablo 11).

Tablo 11: Preeklampitik hasta grubu ve normal gebe grubunda temel özellikler ve tanımlayıcı istatistikler

	Preeklampitik hasta grubu	Normal gebe grubu	p
Yaş	24,58	26,35	,639
Gravida	1,72	2,37	,385
BPD	38,41	38,80	,571
FL	38,32	38,92	,782
Sezeryan	14 (% 28.6)	12 (% 25.5)	,737
Normal doğum	35 (%71,4)	35 (%74,5)	,238
Apgar 1	7,39	7,43	,426
Apgar 5	8,97	9,02	,227
Doğum ağırlığı	3275,00	3305,00	,583

Preeklampitik hasta ve normal gebe grubunun sezeryan endikasyonlarına göre dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. Hasta ve normal gebe grubunun sezeryan endikasyonlarına göre dağılımı karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (Tablo 12)

Tablo 12: Preeklampitik hasta ve normal gebe grubunun sezeryan endikasyonlarına göre dağılımı

	Preeklampitik hasta grubu	Normal gebe grubu	p
Plasenta dekolmanı	2 (% 14.3)	1 (% 8.3)	,628
Fetal distress	5 (% 35.7)	4 (% 33.3)	,839
İlerlemeyen eylem	4 (% 28.6)	3 (% 25)	,837
İndüksiyonda başarısızlık	3 (% 21.4)	4 (% 33.3)	,496

Normal doğumla sonuçlanan 35 preeklampitik hasta (19 nullipar ve 16 multipar) ve 35 normal gebe grubu (14 nullipar ve 21 multipar) karşılaştırıldığında; Preeklampitik hasta grubunun yaş ortalaması $25,34 \pm 4,74$ (16-35) yıl iken, normal gebe grubunun yaş ortalaması $27,46 \pm 5,87$ (17-39) yıl idi. Grupların yaş ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0.732$). İki grup arasındaki gravida, travay süresi, propess çekilme süresi, propess öncesi ve sonrası doppler parametreleri, pH, laktat ve 1. ve 5. dakika apgar skor ortalaması arasındaki farklar ve diğer tüm özellikler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Her iki grubun özellikleri tabloda sunulmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Normal doğum ile sonuçlanan preeklampatik hasta ve normal gebe grubunun özellikleri için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	PREEKLAMPTİK HASTA GRUBU			NORMAL GEBE GRUBU		
	Ortalama	±SD.		Ortalama	±SD.	p
YAŞ	25,34	4,746		27,46	5,878	,732
GRAV.	1,94	1,02		2,51	1,06	,342
BPD	38,23	1,14		38,77	1,01	,648
FL	38,20	0,96		38,94	1,08	,595
BİSHOP	2,94	1,21		2,71	1,04	,816
TR.SÜRE	6,96	2,90		7,63	2,43	,449
PR. ÇEK.	9,9	2,11		9,67	2,54	,451
PÖRI	0,58	0,29		0,61	0,31	,113
PÖPI	1,11	0,17		1,09	0,13	,178
PÖSD	2,64	0,48		2,69	0,41	,646
PSRI	0,58	0,26		0,62	0,29	,111
PSPI	1,14	0,21		1,12	0,25	,185
PSSD	2,66	0,41		2,61	0,45	,654
PH	7,22	1,4		7,24	1,7	,483
LAKTAT	2,77	0,30		2,67	0,26	,158
APG1	7,43	0,56		7,46	0,73	,144
APG5	9,00	1,12		9,26	0,96	,813
DOĞ.AĞ.	3240,00	287,69		3295,71	316,78	,444
SER. UZ.	31,49	2,39		32,1	2,19	,999

BPD:Biparyatal çap (mm) **FL:**Femur uzunluğu (mm) **Grav:**Gravida sayısı **TR.SÜRE:**Travay süresi (saat) **PR. ÇEK:**Propesin çekilme süresi (saat) **PÖRI:** Propess öncesi rezistans indeksi **PÖPI:**Propess öncesi pulsatil indeksi **PÖSD:**Propess öncesi S/D **PSRI:**Propess sonrası rezistans indeksi **PSPI:**Propess sonrası pulsatil indeksi **PSSD:**Propess sonrası S/D **pH Laktat** (mmol/l) **APG1:**1. dakikadaki apgar skoru **APG5:**5. dakikadaki apgar skoru **DOĞ.AĞ:**Doğum ağırlığı (mg) **SER.UZ.:** Serviks uzunluğu (mm) **SAT:**Son adet tarihi **SD:** Standart deviasyon

Preeklampatik hasta grubu ve normal gebe grubunda nullipar ve multipar hastaların travay ve propess çekilme süreleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Preeklampitik hasta ve normal gebe grubunun nullipar ve multipar hastaların travay ve propess çekilme sürelerinin karşılaştırılması

	Nullipar	Multipar	p
Preeklampsi hasta grubu:			
PR. ÇEK.	11,7	8,3	0,001
TR.SÜRE	9,6	5,4	0,001
Normal gebe grubu:			
PR. ÇEK.	11,4	7,7	0,001
TR.SÜRE	9,2	5,1	0,001

Preeklampitik hasta grubunda PÖRI-PSRI, PÖPI-PSPI, PÖSD-PSSD, APG1-APG5 karşılaştırıldığında propess uygulaması öncesi ve sonrasında rezistans indeksi, pulsatil indeks ve sistolik/diastolik oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0.05$), tablo 13’deki preeklampitik hasta ve normal gebe grubu arasındaki 1. ve 5. dakika apgar skorları ortalamasının istatistiksel anlamsızlığına karşın, 1. ve 5. dakikadaki Apgar skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Preeklampitik hasta grubunda propess uygulaması öncesi ve sonrası özellikler tabloda gösterilmiştir (Tablo 15)

Tablo 15: Normal doğum ile sonuçlanan preeklampitik hasta grubunda Propess uygulaması öncesi ve sonrası doppler parametrelerinin ve 1. ve 5. dk. Apgar skor karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p
PÖRI - PSRI	0,58	0,29	0,58	0,26	,891
PÖPI - PSPI	1,11	0,17	1,14	0,21	,697
PÖSD - PSSD	2,64	0,48	2,66	0,41	,524
APG1 - APG5	7,43	0,56	9,00	1,12	,001

Normal gebe grubunda PÖRİ-PSRI, PÖPI-PSPI, PÖSD-PSSD, APG1-APG5 karşılaştırıldığında propess uygulaması öncesi ve sonrasında rezistans indeksi, pulsatil indeks ve sistolik/diastolik oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0.05$), 1. ve 5. dakikadaki Apgar skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Normal gebe grubundaki propess uygulaması öncesi ve sonrası özellikler tabloda gösterilmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16: Normal doğum ile sonuçlanan normal gebe grubunda Propess uygulaması öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	Ortalama	$\pm$ SD	Ortalama	$\pm$ SD	p
PÖRİ-PSRI	0,61	0,31	0,62	0,29	,793
PÖPI-PSPI	1,09	0,29	1,12	0,25	,838
PÖSD-PSSD	2,69	0,41	2,61	0,45	,593
APG1-APG5	7,46	0,73	9,26	0,96	,001

Preeklampitik hasta grubunda 1. dakika apgar skorları 7'nin altında olan hasta sayısı 7 (% 14.2), normal gebe grubunda da 7 (%14.9) idi. Preeklampitik hasta grubunda 5. dakikadaki apgar skoru 7'nin altında olan hasta sayısı 2 (%4.1) iken, normal gebe grubunda 1 (%2.1) idi. Hem 1. hem de 5. dakikadaki apgar skorları 7'nin altında olan preeklampitik hasta ve normal gebe grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (Tablo 17)

Tablo 17: Preeklampitik hasta ve normal gebe grubunda apgar skoru 7'nin altında olan hasta sayısı ve yüzde oranları

Apgar<7	Preeklampitik hasta grubu	Normal gebe grubu	p
1. dakika	7 (% 14.2)	7 (%14.9)	,583
5. dakika	2 (% 4.1)	1 (% 2.1)	,347

9. TARTIŞMA

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık %7-10'u civarındadır (1,2). Preeklampsi, ülkemizde ve dünyanın bir çok yerinde olduğu gibi perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (2,3). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi sayılabilir. Bazı çalışmalarda preeklampsinin, neonatal tiroid fonksiyonlarına olumsuz etkileri bildirilmiştir(4). Maternal komplikasyonlar plasenta dekolmanı, intrakraniyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir (1).

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir (5).

Prostaglandin preparatları, indüksiyon için uygun olmayan serviksin hazırlanmasında genel olarak kabul görmektedir. Bu amaçla kullanılan farklı prostaglandin preparatları mevcuttur. Son zamanlarda lokal olarak uygulanan bir prostaglandin E2 analogu formülasyonu, dinoproston vajinal ovüldür. Bu yeni tasarım, devamlı düşük doz dinoprostonun kontrollü salınımını sağlamaktadır(95).

Çalışmamızda preeklampside doğumun asıl tedaviyi oluşturduğu dikkate alındığında bu hastalarda dinoprostone ile indüklenen preeklampitik gebelerde travay esnasında umblikal arter doppleri, doğumda fetus umblikal arter kan gazı (pH-laktat) ve 1. ve 5. dakika apgar skorlamasına bakılarak dinoprostonun fetal iyilik haline olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Miadında servikal olgunlaşma için, dinoproston vajinal ovül kullanım etkinliği ve emniyeti ABD’de gerçekleştirilen 3 randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmada belirlenmiştir. Toplam olarak miadında (37-42 gebelik haftalarında) 658 kadın çalışmada yer aldı. Olgular nullipar ve multipar olarak guruplandırıldı dinoprostone (PGE2) ovül veya plasebo ovül ile tedavi edildi. Genel olarak tedavi başarısı, plasebo alan olgularında %30 iken, dinoproston vajinal ovül alan nulliparlarda %69, multiparlarda %72 olarak bulunmuştur. Bu verilerden dinoproston ovülün servikal olgunlaştırmayı düzenlemede plaseboya göre anlamlı şekilde daha etkili olduğu tespit edilmiştir (96,97,98).

Çalışmamızda 49 preeklampitik hasta (27 nullipar ve 22 multipar) ve normal gebe grubu için 47 miad gebe (19 nullipar ve 28 multipar), toplam 96 hasta dahil edildi. Dinoprostone ovülün tedavi başarısı nulliparlarda %71,4, multiparlarda %74,5 olarak

bulunmuştur.

Calder ve Johnston, 33 nullipar kadına 8 saate varan süre ile kontrollü salımlı prostaglandin E2 uygulamışlar, ovülün yerleştirilmesinden doğum eyleminin başlangıcına ve doğuma kadar geçen ortalama süreleri, sırasıyla 9,8 saat (s.d.±9,7) ve 19,0 saat (s.d.±9,7) olarak tesbit etmişlerdir (141).

Johnston ve Calder'ın 24 multipar kadında yaptığı çalışmalarında dinoprostone ovülün yerleştirilmesinden doğum eyleminin başlangıcına ve doğuma kadar geçen ortalama süreleri, sırasıyla 5,5 saat (s.d.±2,4) ve 9,9 saat (s.d.±5,0) olarak tesbit etmişlerdir. (142)

MacKenzie tarafından yayınlan raporda 13 nullipar ve 14 multipar 27 kadında ovülün yerleştirilmesinden doğum eyleminin başlangıcına ve doğuma kadar geçen ortalama süreler, sırasıyla 4,3 saat ve 10,1 saat olarak tesbit edilmiş (143).

Bu çalışmada 19 nullipar ve 16 multipar olmak üzere toplam 35 preeklampsi hastasında dinoprostone ovülün yerleştirilmesinden doğum eyleminin başlangıcına ve doğuma kadar geçen ortalama süreler, sırasıyla 9,9 saat ve 16,7 saat olarak belirlendi. 35 normal gebe grubunda (14 nullipar ve 21 multipar) dinoprostone ovülün yerleştirilmesinden doğum eyleminin başlangıcına ve doğuma kadar geçen ortalama süreler, sırasıyla 9,67 saat ve 17,3 saat olarak belirlendi.

Intrapartal olarak uygulanan doppler sonografi ölçümleri hem non invaziv olup gebelere rahatsızlık vermemekte hemde fetal kalp frekans değişimlerine neden olan patofizyolojik mekanizmaların açıklanmasına yardımcı olabilmektedir. Bazı olgularda, bu yol daha iyi bir prognoz tahminini mümkün kılacaktır. Ayrıca, fetal hemodinamide dramatik değişimlere neden olan akut fetal asfiksini fetal ve/veya maternal damarlarda kan akım değişikliklerine yol açıp açmadığı konusunda yardımcı olabilmektedir (130-133).

Urban ve ark'nın çalışmasında 84 miad gebede dinoprostone öncesi ve sonrası bakılan umbilikal arter Doppler değerlerinde (RI, PI, S/D) anlamlı fark bulunmamıştır. Dinoprostone öncesi ve sonrası ortalama Doppler değerleri sırasıyla RI 0.56 ve 0.57, PI 0.84 ve 0.85, S/D ise 2.26 ve 2.34 bulunmuştur (144).

Komplike olmayan postterm gebeliği ve elverişsiz serviksi olan 28 gebede yapılan bir çalışmada dinoprostone öncesi ve sonrası umbilikal arter Doppler değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma sonunda intraservikal PGE2'nin umbilikal sirkulasyonu etkilemediği gösterilmiştir (145).

PGE2 jel ile 59 miad gebede yapılan bir başka çalışmada intraservikal ve vaginal uygulanan PGE2 sonrasında umbilikal arter Doppler değerleri arasında fark bulunmamıştır (146). Bir başka çalışmada 65 miad gebede vajinal ve ekstraamniyotik PGE2 uygulamasından

önce ve 30 dakika sonra umbilikal arter Doppler değerleri bakılmış ve fark bulunmamıştır (147).

Çalışmamızda ise preeklampatik grupta dinoprostone öncesi ve sonrası ortalama Doppler değerleri sırasıyla RI 0,58 ve 0,58, PI 1,11 ve 1,14, S/D ise 2.64 ve 2.66, normal gebe grubunda dinoprostone öncesi ve sonrası ortalama Doppler değerleri sırasıyla RI 0,61 ve 0,62, PI 1,09 ve 1,12, S/D ise 2.69 ve 2.61 bulunmuştur. Her iki grup dinoprostone öncesi ve sonrası ortalama Doppler değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Apgar skorlaması doğumda infantın iyilik halinin değerlendirilmesinde hızlı bir yöntemdir. Ancak destekleyici veriler olmadan tek başına antenel olaylarla ve uzun dönem sonuçlarla ilişkilendirilmesi doğru değildir. (136)

Sykes ve arkadaşları 1982’de ağır asidoz (umbilikal arter $pH < 7,1$) saptanan bebeklerin sadece %27’inde 1.dakika Apgar skoru < 7 olarak bulmuşlardır. Benzer olarak 1.dakika Apgar skoru < 7 olanların %21’inde ağır asidoz saptamışlardır. (138). Nelson ve Ellenberg 1982’de kötü nörolojik sonucun bir göstergesi olarak Apgar skoru ile obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırdıklarında; gebeliklerin %62’sinde çeşitli geç gebelik komplikasyonlarından hiç biri serebral palsy ile güçlü ilişki göstermediklerini açıklamışlardır.(140)

Yapılan çalışmalarda doğumda kaydedilen 1. dakika Apgar skorlarının 7,6’dan 8,4’e kadar değiştiği tespit edilmiştir ve 5. dakikadaki Apgar skorları medyan değerler göre dinoproston ovüllerin, doğumda neonatal durum üzerinde yan etkisi bulunmadığını doğrulamaktadır (141,143,148).

Bu çalışmada preeklampatik grupta 1. dakika Apgar skorları 5.0’den 8’e kadar değiştiği, normal gebe grubunda 1. dakika Apgar skorları 6.0’den 8’e kadar değiştiği bulunmuştur. Ortalama 1. dakika apgar değerleri preeklampatik grupta 7,39, normal gebe grubunda 7,43 bulunmuştur.

Urban ve ark. yaptığı çalışmada Dinoprostone ve Misoprostol alan 2 grup karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında umbilikal kord arter pH’sı ve 1. ve 5. dakikalardaki Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Dinoprostone grubunda ortalama pH 7.20, Misoprostol grubunda 7.23 bulunmuştur. Dinoprostone grubunda 1. ve 5. dakika apgar skoru < 7 sırasıyla % 17.5 ve %5 bulunmuş; Misoprostol grubunda sırasıyla %18.2 ve %6.5 bulunmuştur (144).

CARLOS ve ark. yaptığı çalışmada dinoprostone ile indüklenen miad gebelerde 1. dakika apgar skoru < 7 %14.4, 5.dakika apgar skoru < 7 %2.1, ortalama umbilikal arteriyal pH 7.23 bulunmuştur (149).

Çalışmamızda neonatal sonuçlar açısından bakıldığında; hastalar çalışmaya dahil edilirken ortalama sonografik fetal kilo tayini yapıldığı ve 4000g. üzeri makrozomik fetuslar çalışma dışı tutulduğu için gruplar birbirine benzer olup, doğum kiloları ve Apgar skorları preeklampsi ve normal gebe gruplarında sırasıyla 3240 ± 287 gram ve 3295 ± 316 gram idi. Apgar skorları ise sırayla 1. dakika $7,39 \pm 0,56$ ve $7,43 \pm 0,73$, 5. dakika $8,9 \pm 1,12$ ve $9,02 \pm 0,96$ olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. İki grup neonatal sonuçlar açısından farklılık göstermediği saptandı. Preeklampitik hasta ve normal gebe grubunda sırasıyla 1. dakika apgar skoru <7 %14.2 ve 14.9; 5. dakika apgar skoru <7 preeklampitik hasta grubunda %4.1, normal gebe grubunda %2.1 bulunmuştur, ortalama pH değerleri de sırasıyla 7,22 ve 7.24 bulunmuştur. Her iki grupta da 1. ve 5. dakika apgar skorlamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu istatistiksel değerlendirmelerin anlamlı bulunmasının yenidoğanlar açısından doğumun gerçekleştirilmesi ile fetal iyilik hali olarak sonuçlandığı yorumunu yapmamızın kanıta dayalılığının göstergesi olarak değerlendirebiliriz.

Son yıllarda kan gazı geleneksel parametrelerine ek olarak umbilikal arter ve ven laktat düzeyleri de değerlendirmeye katılmıştır. Doku hipoksisi sırasında hücre aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya dönüş gösterdiği için laktat birikecektir. Kanda laktat birikiminden kaynaklanan metabolik asidoz hipoksinin bir belirleyicisidir.

(150)

Laktat analizinin avantajları perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olan metabolik asidozu değerlendirmedeki yeri, 5 µl kan örnek alınmasının yeterli olması (pH için 25 µl) ve hava kabarcıklarının sonucu etkilememesidir. $<4,2$ mmol/L normal, $4,2-4,8$ mmol/L preasidoz, $>4,8$ mmol/L asidemi olarak değerlendirilir. (137)

Westgren ve ark. perinatal prognozu belirlemede fetal baş derisi (skalp) kan örneğinde laktat'ın da pH kadar başarılı olduğunu bildirmiş ve intrapartum monitorizasyonda pH'nın yerini alabileceğini öne sürülmüştür.(151)

Kruger ve ark. fetal baş derisi kanı ve kordon kanında laktat düzeyleri arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir.(152)

Shirey ve ark normal doğumların %2.5'inden azında laktat düzeylerin 7mmol/L'nin üzerinde olduğunu saptamışlardır. (153)

Bu çalışmada umbilikal arterde bakılan laktat düzeyi preeklampitik ve normal gebe grubunda ortalama sırasıyla 2,77 ve 2,67 bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Preeklampitik ve normal gebe grubunda umbilikal kord arter kanında metabolik asidozla uyumlu laktat düzeyi saptanmamıştır.

10. SONUÇ

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, tüm gebelerin yaklaşık %7-10'unda görülmektedir. Preeklampsi, ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde olduğu gibi perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir.

Obstetride önemli bir konu olan doğum indüksiyonu yöntemlerinin uygulanmaya başlamasından sonra maternal ve fetal morbidite önemli ölçüde azalmış ve tedavi endikasyonları ve yöntemlerinin tekrar değerlendirilmesi gerekmiştir.

Doğum indüksiyonu konusunda günümüzde en yaygın kullanılan ve en iyi bilinen yöntem intravenöz oksitosin uygulamasıdır. Dinoprostone intravajinal ovülün (PGE₂) uygulanması, tedavi seçeneklerimiz arasına en son eklenen yöntemlerdendir.

Bu çalışmada preeklampsi tanısı almış hastalarda ve normal gebe grubunda dinoprostone vajinal ovül öncesi ve sonrası umbilikal arter Doppler parametreleri (RI, PI, S/D) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Preeklampsi tanısı almış hastalarda ve normal gebe grubunda dinoprostone vajinal ovül ile doğum indüksiyonu sonrasında doğumda umbilikal arter kan gazı ortalama pH değeri literatür ile uyumlu ve normal değerler arasında çıkmıştır. Her bir 1. ve 5. dakika Apgar değerleri hasta ve normal gebe grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da 1. ve 5. dakika apgar skorlamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu istatistiksel değerlendirmelerin anlamlı bulunmasının yenidoğanlar açısından doğumun gerçekleştirilmesi ile fetal iyilik hali olarak sonuçlandığı yorumunu yapmamızın kanıta dayalılığının göstergesi olarak değerlendirebiliriz.

Bu çalışmada preeklampşik ve normal gebe grubunda umbilikal arterde bakılan laktat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Preeklampşik ve normal gebe grubunda umbilikal kord arter kanında metabolik asidozla uyumlu laktat düzeyi saptanmamıştır. Umbilikal arterdeki laktat değeri ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ve bununla ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürlerde ve bu çalışma sonucunda dinoprostone vajinal ovülün; umbilikal arter Doppleri, kan gazı (pH ve laktat) ve 1. ve 5. dakika apgar değerlerini etkilemediği görülmüştür.

11. KAYNAKLAR

1. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(1):150-7.
2. Sağıl S, Özkınay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 2000;10:7-15.
3. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Probert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):589-94.
4. Narin N, Kurtoglu S, Başbuğ M, Caksen H, Kafali M, Durak AC, Genç E, Narin F. Thyroid function test in the newborn infants of preeclamptic women. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:69-73.
5. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, New York 1996:935-987.
6. Beebe LA, Rayburn WF, Beaty CM, Eberly KL, Stanley JR, Rayburn LA. Indications for Labor Induction: Differences between University and Community Hospitals. *J. Reprod Med.* 2000;45(6):469-75.
7. Coonrod DV, Bay RC, Kishi GY. The epidemiology of labor induction: Arizona, 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):780-2.
8. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*, 21. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001:267-72,470-81.
9. Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF: *Williams Obstetrics*, ed 17th. Appleton Century-Crofts, Norwalk 1985:235-39.
10. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics*, 20th edition, Appleton and Lange, Stanford 1996:693.
11. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994;309:1395
12. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000;95:24.
13. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene

- control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:898.
14. Piering Wf, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann JR. Preeclampsia related to a functioning extruterine placenta: report of a case a 25-year follow- up. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(3):310-3.
 15. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL: The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Harper and Row, Philadelphia 1982;455-74.
 16. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H: Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;62:45-47.
 17. Cooper Dw, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409.
 18. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*, 21th edition, the Mc Graw-Hill companies, Connecticut, 2001;567-609.
 19. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99, 159.
 20. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*, 21th edition, the Mc Graw-Hill companies, Connecticut, 2001:181-189.
 21. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. (Çeviri editörü: Ermiş BH). *Plasental ve Fetal Doppler*, 2.baskı, Parthenon publishing, 2002;5:36-37.
 22. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69(1):1-7.
 23. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001;5(1):72-73
 24. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):572-9.
 25. Rocca B, Loeb AL, Strauss JF, Vezza R, Habib A, Li H, FitzGerald GA. Directed vascular expression of the thromboxane A2 receptor results in intrauterine growth retardation. *Nat Med* 2000;6(2):219-21.

26. Fitzgerald DJ, Rock W. Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990;335:751.
27. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004;111(10):1046-50
28. Di Iorio R, Marinoni E, Anceschi MM, Emiliani S, Letizia C, Cosmi EV. Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1996;36(5):260-3.
29. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):162-72.
30. Redman CWG, Sacks CP, Sergeant IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499.
31. Hayashi M. Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations. *Clin Sci* 2003;105(3):269-71.
32. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2002 ;109(3):297-301.
33. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004;122(4):369-82.
34. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konishi I Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* 2004;444(1):49-55.
35. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(7):642-8.
36. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):156-61.
37. Dekker GA, de Vries JJ, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, Van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1042-8.
38. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of

- preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005;45(1):86-91.
39. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, Pelland N: A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(2):191-96.
 40. Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia. II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990;59(2):153-57.
 41. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(8):628-32
 42. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 2004;313-325.
 43. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;36(12):734-7.
 44. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):79-87.
 45. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(3):245-50.
 46. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(1):27-31.
 47. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):915-20.
 48. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(8):675-80.
 49. Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):37-45.

50. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(5):365-72.
51. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):267-74.
52. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 ;71(1):7-11.
53. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, De Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000;165(1):157-62.
54. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):540-3.
55. Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:168-71.
56. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preclampsia. *British Journal of Obstet and Gynecol* 2000;107:935-938.
57. Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):781-85.
58. Rajkovic A, Makinov MR. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355-63.
59. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Güneş Kitabevi, Ankara 2004;54.
60. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Flidner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(1):46-52.
61. Axt-Flidner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9-11.
62. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001;357(9251):209-15.

63. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-816.
64. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337(2):69-76.
65. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107(3):382-95.
66. Klockenbusch W, Rath W. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid-a critical appraisal. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002;206(4):125-33.
67. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002;109(2):161-67.
68. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-Sagie T, Gutman A, Harel S. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999;15(8):539-43.
69. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005;46(5):826-31.
70. Steegers EAP. Textbook of perinatal medicine. The Parthenon Publishing Group, London, 1998;1889.
71. Madazlı R. Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsia yönetimi. *Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları*, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2005;73-79.
72. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*, 21th edition, the Mc Graw-Hill companies, Connecticut, 2001;252-287.
73. Casey ML, MacDonald PC. Biomolecular processes in the initiation of parturition: decidual activation. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:533-52.
74. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000;21:514-50.

75. Kadayıfçı O, Evr ke C, Yazır M. Doğum Fizyolojisi ve Normal Doğum. In: Kişnişci HA, G kşin E, Durukan T,  stay K, Ayhan A, G rgan T,  nderoğku L. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. G neş Tıp Kitabevi, Ankara 1996: 259-89.
76. Miller FC. Uterine motility in spontaneous labor. Clin Obstet Gynecol 1983;26:78-86.
77. Demir N. Normal doğum. In: Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Eds.   ek MN,  elik C, Aky rek C, Haberal A, G neş Kitabevi, Ankara 2004:184.
78. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. Clinical Obstet and Gynecol 1995;38:267-79.
79. Norman M, Ekman G, Malstr m A. Changed proteoglycan metabolism in human cervix preceding spontaneous vaginal delivery. Obstet Gynecol. 1993;81:217-23.
80. American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of Labor. Practice Bulletin No:10, November, 1999.
81. Coonrod DV, Bay RC, Kishi GY. The epidemiology of labor induction: Arizona, 1997 Am J Obstet Gynecol 2000;18:1355-62.
82. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal maturity assesment prior to elective repeat cesarean delivery. ACOG committee Opinion 98. Washington, DC: ACOG 1999.
83. Cocks DP. Significance of initial condition of cervix uteri to subsequent course of labor. BJN 1995;1:327-28.
84. Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, Skovg rd I. Prelabor evaluation of inducibility. Obstet Gynecol 1982;60:137-40.
85. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964;24:266-68.
86. Burnett JE. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. Obstet Gynecol 1996;28(4):479-83.
87. Fuentes A, Williams M. Cervical assesment. Clinical Obstet and Gynecol 1995; 38(2):224-31.
88. Trofatter KJ. Cervical ripeing. Clinical Obstet and Gynecol 1992;35(3): 476-86.
89. ACOG Practice Bulletin. Clinical manegement guidelines for Obstetricians-Gynecologists. No:1999:1-10.
90. Gilman's Ga. The pharmacological basis of Therapeutics. 18th edition, Pergamon pres, Singapore 2001:413-7.
91. Katzung, Bertram G. Ed. Basic&clinical pharmacology. Lange Medical Boks, McGraw-Hill, New York 2001:931-42.

92. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics, 21th edition, the McGraw-Hill companies, Connecticut 2000:216-306.
93. Wakeling AE, Wyngarden LJ. Prostaglandin receptors in the human, monkey and hamster uterus. *Endocrinology* 1974;95(1):55-64.
94. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vajinal prostaglandin for induction of labor at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):003101.
95. Lyneras S, Ingegerd C, Ulmsten U. In vivo controlled release of PG E2 from a vajinal insert (0.8 mm,10 mg) during induction of labour. *Brj Obstet Gynaecol* 2001;108:169-78.
96. Witter FR, Rocco LE, Johnson TRB. A Randomised trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynaecol* 1992;166:830-34.
97. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, Yonekura ML. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labour at term. *Obstet Gynaecol* 1992;79:374-79.
98. Witter FR, Mercer BM (for the Prostaglandin E2 Insert Study Group). Improved intravaginal controlled release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. *J Matern Fetal Med* 1996;5:64-69.
99. Maulik D. Principles of Doppler signal processing and hemodynamic analysis. In: Copel JA, Reed KL eds. *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Raven, New York, 1995;1:1-18.
100. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:780-85.
101. Pourcelot L. Appiications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: Pourcelot L, ed. *Seminaire INSERM*. Paris, 1974:213-40.
102. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales JR, Alexander G, Bradley L, Fawcett A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity wavefomis and placental resistance. The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:1443-449.
103. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161:1055-60.

104. Guiot C, Pianta PG, Todros T. Modelling the feto-placental circulation. 1: A distributed network predicting umbilical haemodynamics throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:535-544.
105. Todros T, Guiot C, Pianta PG. Modelling the feto-placental circulation. 2: A continuous approach to explain normal and abnormal flow velocity waveforms in the umbilical arteries. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18:545-51.
106. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. I: indices derived from the maximum velocity waveform. *Ultrasound Med Biol*. 1986;12:835-44.
107. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices. AB ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:581-588.
108. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. II: indices derived from the mean velocity and first moment waveforms. *Ultrasound Med Biol*. 1986;12:845-854.
109. Maulik D, Saini VD, Nanda NC, Rosenzweig MS. Doppler evaluation of fetal hemodynamics. *Ultrasound Med Biol*. 1982;8:705.
110. Abuhamad AZ, Copel JA. Color applications and limitations in obstetrics. In: Copel JA, Reed KL, eds. *Doppler Ultra-sound in Obstetrics and Gynecology*. Raven, New York, 1995;8:87-93.
111. Lee W, Bendick P, Best AM, et al. Time-domain ultrasonography during pregnancy. *J Ultrasound Med* 1994;13:457-63.
112. Newman JS, Adler RS, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft-tissue hyperemia: Value of power Doppler sonography. *AJR* 1994;163:385-89.
113. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology* 1994; 192:777-80.
114. Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*, 4th ed. Saunders, Philadelphia, 1993:240-49.
115. Jedrzejewicz T. Color Doppler Energy. *Bulletin. Mountain View Calif; Technical Program, Acuson*, 1995;3:1-10.
116. Dixon HG, Robertson WB. A study of the vessels of the placental bed in non-tensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65:803-10.

117. Greiss FC. Uterine blood flow in pregnancy: An overview.in: Moawad AH, Lindheimer MD, eds. Uterine and Placental Blood Flow. New York: Masson; 1982;19-28.
118. Harman C, Menticoglou S, Manning F. Prenatal fetal monitoring: Abnormalities of fetal behaviour. In: James D, Steer P, Weiner C eds. High-Risk Pregnancy: Management Options. Saunders, London 1994;693-734.
119. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing Uteroplacental blood flow. Lancet 1983;26(1):675-77.
120. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time wavefonns in normal and complicated pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1985;92(1):39-45.
121. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. Am J Obstet. Gynecol 1985: 152(2);155-63.
122. Pearce JM, Campbell S, Cohen-Overbeek T, Hackett G, Hernandez J, Royston JP: References ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. Br J Obstet Gynecol 1988;95(3);248-56.
123. Knuppel RA, Drukker JE. A Team Approach. In: James D, Steer P, Weiner C eds. High-Risk Pregnancy: Management Options. Saunders, London 1994;636-74.
124. Farmakides G, Schulman H, Winter D, Ducey J, Guiman E, Penny B: Prenatal surveillance using nonstress testing and Doppler velocimetry. Obstet Gynecol 1988;71(2):184-87.
125. Wladimiroff JW, Wijngaard JA, Degani S, Noordam MJ, Tonge MH: Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. Obstet Gynecol 1987;69(5):705-09.
126. Dawes CS: The umbilical circulation. Am. J Obstet Gynecol 1962;84:1634-48.
127. Visser GHA, Sadovsky G, Nicolaides KH: Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: Correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990;162 698–703.
128. Reuwer Pj, Sijmons EA, Rietman GW, Van Thiel MW, Bruinse HW: Intrauterine growth retardation: Prediction of perinatal distress: Doppler ultrasound. Lancet 1987;22(2):415–18.

129. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy: randomised controlled trial. *Lancet* 1987;24(1):188-90.
130. Jensen A, Hohmann M, Künzel W. Redistribution of fetal circulation during repeated asphyxia in sheep: effects on skin blood flow, transcutaneous P02, and plasma catecholamines. *J Dev Physiol* 1987;9(1):41-55.
131. Jensen A, Hohmann M, Künzel W: Dynamic changes in organ blood flow and oxygen consumption during acute asphyxia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1987;9:543-59.
132. Künzel W: Das fetale Schocksyndrom. *Z Geburth U Perinat* 1986;190:177-84.
133. Künzel W: Überwachung des Feten während der Geburt. In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (Hrsg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Urban&Schwarzenberg, München 1990:91-134.
134. Richards DS, Johnson JW. The practical implications of cord blood acid-base studies. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36(1):91-8
135. Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. *Obstet Gynecol* 1992;79(6):959-62.
136. Cunningham G, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. *Williams Obstetrics*, 22nd edition, the McGraw-Hill companies, Connecticut 2005;633-47.
137. Jovanovic R, Nguyen HT. Experimental meconium aspiration in guinea pigs. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):652-56.
138. Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, Gu W, Ashworth F, Stirrat GM, Turnbull A. Do APGAR scores indicate asphyxia? *Lancet* 1982;27(1):494-96.
139. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981;68(1):36-44.
140. Luthy DA, Shy KK, Strickland D Wilson J; Bennett F C; Brown Z A; Benedetti T J.. Status of infants at birth and risk for adverse events and longterm sequelae: A study in low birthweight infants. *Am J Obst Gynecol* 1987;157(3):676-79.
141. Calder AA, Johnston TA. Cervical ripening in nulliparae: release of prostaglandin E2 from 'Propress' "and efficacy and safety in the induction of labour. In: *Propress-RS—A Clinical Review*, eds. Calder AA, Keirse MJ, MacKenzie IZ. Euromed, Haslemere, 1995:1-4.
142. Calder AA, Johnston TA. Assessment of pessary retrieval tape: Evaluation of the use of an attached cord to facilitate the removal of a pessary from the posterior fornix of the

- vagina. In: Propess-RS—A Clinical Review, eds. Calder AA, Keirse MJ, MacKenzie IZ. Euromed, Haslemere 1995:27-28.
143. MacKenzie IZ, McKinlay E. Paediatric follow-up study: Follow-up of infants delivered by spontaneous vaginal delivery, following prostaglandin E2 or oxytocin induction, or by caesarean section. In: Propess-RS — A Clinical Review, eds. Calder AA, Keirse MJ, MacKenzie IZ. Euromed, Haslemere, 1995:37-39.
 144. Urban R, Lemancewicz A, Urban J, Skotnicki MZ, Kretowska M. Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:20–24.
 145. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Bellati U, Tiboni GM, Ben-Rafael Z. Doppler velocimetry of the uterine and fetal circulations during prostaglandin E2 cervical ripening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(5):333-6.
 146. Polvi HJ, Pirhonen JP, Erkkola RU. Vaginal and intracervical prostaglandin E2 for cervical ripening: a Doppler study of hemodynamic effects. *Am J Perinatol*. 1994;11(5):337-9.
 147. Fairlie FM, Lang GD, Greer IA, McLaren M. Umbilical artery Doppler flow velocity waveforms and maternal prostaglandin E2 and F2 alpha metabolite concentrations during cervical ripening with prostaglandin E2. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;37(1):7–13.
 148. Westgate J, Williams JA. Evaluation of 'Propess-RS': Evaluation of the efficacy, safety and convenience of 'Propess-RS' in the induction of labour. In: Propess-RS — A Clinical Review, eds. Calder AA, Keirse MJ, MacKenzie IZ. Euromed, Haslemere, 1995:29-35.
 149. Azcarate CL, Campo-molina G, Rodriguez AFP, Gurpegui EM. Dinoprostone vaginal slow-release system (Propess) compared to expectant management in the active treatment of premature rupture of the membranes at term: impact on maternal and fetal outcomes. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2008;87:195-200.
 150. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinataol* 2004;24:16-20.
 151. Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, Nordstrom L. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1416-22.
 152. Kruger K, Kublickas M, Westgren M. Lactate in scalp and cord blood from fetuses with ominous fetal heart rate patterns. *Obstet Gynecol* 1998;92:918-22.

153. Shirey T, St Pierre J, Winkelman J. Cord lactate, pH, and blood gases from healthy neonates. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(1):15-19.

12. ÖZGEÇMİŞ

17 mart 1980 yılında Samsun’da doğdum. İlk ve orta öğretim sürecim Samsun’da geçti. Ortaöğretimi birincilikle tamamladıktan sonra üniversite hayatıma Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 1998 yılında başladım. 2004 yılında Tıp Fakültesini 2.likle bitirdim. 2005 yılında üç ay Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilimdalında araştırma görevlisi olarak görev yaptım. Aynı yıl tekrar tıpta uzmanlık sınavına girerek Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evliyim ve 1 kız çocuk annesiyim.

Katıldığım Bilimsel toplantılar:

- V. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Kongresi 11-13/11/2006 İstanbul
- Ürojinekoloji ve Pelvik Rekonstrüktif Cerrahi’de Güncel Yaklaşımlar Çalıştayı 8-9/06/2007 Van
- 6. Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi 17-20/04/2008 İzmir