SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OKSİTOSİN İNDÜKSİYON DOZUNUN NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe Gül UĞUR

KONYA 2023

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OKSİTOSİN İNDÜKSİYON DOZUNUN NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe Gül UĞUR

Doç. Dr. Nur Gözde Kulhan

(UZMANLIK TEZİ)

KONYA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii

SİMGELER VE KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ iv

ŞEKİL LİSTESİ v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

GEREÇ VE YÖNTEM 25

BULGULAR 27

TARTIŞMA 33

SONUÇ 39

KAYNAKLAR 40

ÖZGEÇMİŞ 47

EKLER 48

TEŞEKKÜR

Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, danışmanlığımı üstlenen, desteğini ve güvenini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a, klinik sorumlumuz ve başhekimimiz Sayın Dr. Öğretim Görevlisi Oğuzhan GÜNENC'e, tezde dikkat etmem gereken noktalarla ilgili bilgisinden faydalandığım Sayın Uzman Dr. Melike GEYİK BAYMAN'a ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan bütün uzmanlarımıza tüm kalbimle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sıkıntıları ve sevinçleri birlikte yaşadığım, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Teşekkürlerin az kalacağı, varlıkları için her gün dua ettiğim, beni bugünlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren, bu hayattaki en büyük şansım, tüm başarılarımın asıl mimarları olan canım aileme ve her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiren, tez yazımımın başından sonuna kadar beni motive eden, yoğun çalışmalarım sırasında bana sabır gösteren ve katlanan sevgili hayat arkadaşım Uzman Dr. Ömer UĞUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	American College of Gynecologist
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
PGE2	Prostaglandin E2
SAT	Son Adet Tarihi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Bishop skoru hesaplama çizelgesi 8

Tablo 2.2. Düşük ve yüksek doz oksitosin protokolleri 14

Tablo 2.3. Apgar skoru 22

Tablo 4.1. Gebelerin demografik verileri 27

Tablo 4.2. Başvuru sebepleri 27

Tablo 4.3. Doğum evreleri ve doz ilişkisi 28

Tablo 4.4. Primiparlarda doğum evresi ve doz ilişkisi 28

Tablo 4.5. Multiparlarda doğum evresi ve doz ilişkisi 29

Tablo 4.6. İndüksiyon dozu ve doğum sürelerinin değerlendirilmesi 29

Tablo 4.7. İndüksiyon dozu ve doğum ağırlığı değerlendirmesi 30

Tablo 4.8. İndüksiyon dozu ve 1. dk Apgar skoru değerlendirmesi 31

Tablo 4.9. İndüksiyon dozu ve 5. dk Apgar skoru değerlendirmesi 31

Tablo 4.10. İndüksiyon dozu ve kord kan gazı pH değerlendirmesi 31

Tablo 4.11. İndüksiyon dozu ve resüsitasyon ihtiyacı değerlendirmesi 31

Tablo 4.12. İndüksiyon dozu ve yoğun bakım desteği gereksinimi değerlendirmesi 31

Tablo 4.13. Cinsiyet ile resüsitasyon ve yoğun bakım gereksinimi 32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Servikal dilatasyon ve fetal iniş ile zaman ilişkisi 4

Şekil 2: Nullipar gebelerde servikal dilatasyon zaman ilişkisi 7

ÖZET

Amaç: Oksitosin, medikal doğum indüksiyonu için dünya genelinde kabul görmüş bir ilaçtır. Günlük pratikte hem düşük doz hem de yüksek doz rejimleri kullanılmaktadır. Genel kabul görmüş ortak bir doz rejimi bulunmamaktadır. Doz rejimlerinin maternal etkileri daha çok araştırılmış olmasına rağmen fetal etkileri ile ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Biz de bu sebeple doz rejimlerinin fetal etkilerini değerlendirmeyi ve sonuçlarımızı günlük obstetrik pratiğe aktarmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde normal yolla doğum yapmış 18-35 yaş arası, 37w0d - 41w6d gebelik haftasında olan, ek hastalığı olmayan, daha önce geçirilmiş batın cerrahisi olmayan, sigara ve alkol kullanımı olmayan 600 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen veriler IBM SPSS® 23.0 programı ile değerlendirilmiş ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değer kabul edilmiştir.

Bulgular: Gebelerin %39,3'ünün primipar, %60,7'sinin ise multipardır. Yaş ortalaması 25,8±4,9 idi. Doz rejimleri ile maternal etkiler değerlendirildiğinde sadece doğumun 1. Evre süresi yüksek doz alanlarda düşük doz alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulunmuştur. Fetal etkilere bakıldığında ise doz rejimleri arasında 1. ve 5. dk Apgar skorları, kord kan gazı pH'ı, resüsitasyon ihtiyacı ve yoğun bakım gereksinimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda doz rejimlerinin neonatal etkileri arasında fark görülememiştir. Bu nedenle bizim çalışmamıza göre her iki doz rejimi de doğum indüksiyonunda tercih edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doğum indüksiyonu, Oksitosin, Yenidoğan

ABSTRACT

Aim: Oxytocin is a globally accepted drug for medical labor induction. Both low-dose and high-dose regimens are used in daily practice. There is no generally accepted common dosing regimen. Although maternal effects of dosing regimens have been more researched, limited information is available on fetal effects. For this reason, we aimed to evaluate the fetal effects of dosing regimens and to transfer our results to daily obstetric practice.

Materials and Methods: We included 600 pregnant in our study who aged between 18-35, had 37w0d – 41w6d gestation week, gave birth normally in Konya State Hospital Gynecology and Obstetric clinic and had no additional disease, previous abdominal surgery and did not smoke or use alcohol. Obtained data were evaluated with IBM SPSS® 23.0 program and $p<0.05$ value was accepted as statistically significant.

Results: 39.3% of the pregnant women are primiparous and 60.7% are multipara. The mean age was 25.8±4.9 years. When the maternal effects were evaluated with the dosage regimens, only the 1st stage of labor was found to be statistically significantly shorter in the high-dose patients compared to the low-dose recipients. Considering the fetal effects, no statistically significant difference was found between the dose regimens in terms of 1st and 5th min Apgar scores, cord blood gas pH, need for resuscitation and intensive care needs.

Conclusion: As a result of our study, no difference was observed between the neonatal effects of the dose regimens. Therefore, according to our study, both dosing regimens can be preferred for labor induction.

Keywords: Induction of labor, oxytocin, newborn

1. AMAÇ VE GİRİŞ

Obstetrinin temel amacı, sağlıklı bir fetusun doğumunu anne ve fetusta minimal travma ile sağlamaktır. Kadınların çoğunda doğum spontan başlar, term veya terme yakın vajinal doğum gerçekleşir. Bu durum fizyolojiktir.

Bazı durumlarda ise doğum eylemi son adet tarihine (SAT) göre fetal maturasyon sağlanmasına rağmen spontan başlamaz. Bu durumda anneye induksiyon ajanları verilerek annenin doğum eyleminin başlaması sağlanır. Birçok maternal veya fetal endikasyon ile anneye indüksiyon verilmesi gerekli olabilir. Gebeliklerin yaklaşık % 20-30'unda doğum eylemi için indüksiyon gerekmektedir (1,2).

Doğum indüksiyonu, ilerleyici servikal dilatasyon ve silinmeyi sağlamak amacıyla düzenli uterus kasılmalarının mekanik ya da farmokolojik yöntemler ile başlatılmasıdır. Vücutta sentezlenen hormon ve enzimlerin uterusta oluşturduğu etkiyi, dışarıdan vererek oluşturmak fizyolojik gibi görünse de verilen ajanın dozu, pulsatilitesi ve ajanların etkileşimleri düşünüldüğünde spontan doğum eylemi ile indüksiyon birbirinden farklıdır (3).

Doğum indüksiyonu, ilk olarak 1903 yılında J.W.Williams tarafından tanımlanan "inertia uteri" olarak adlandırılan, uterusun düzenli kontraksiyonlarının yetersiz geldiği durumlarda buji veya lastik torbası ile uterin irritan kullanarak dilatasyonun ve kontraksiyonların kuvvetlendirilmesi olayıdır (4). Günümüzde ise mekanik ve farmakolojik ajanlar ile doğum indüksiyonu uygulanmaktadır. Doğum indüksiyonu yapılan hastalar ABD'de 1991 yılında %9,5 iken 2015 yılında %23,8'lere yükselmektedir (5). Sentetik oksitosin, doğum indüksiyonu için en sık kullanılan ajandır. Ayrıca farmakolojik olarak prostaglandinler (misoprostol, dinoproston vb.), mekanik olarak transservikal foley kataterler, amniotomi ve higroskopik dilatatörler, non farmakolojik olarak da uterus ve meme başı stimülasyonu gibi birçok yöntem mevcuttur. Doğum eyleminde, farmakolojik yöntemler mekanik yöntemlere oranla gebeye daha az rahatsızlık verdiğinden gebeler farmakolojik indüksiyon yöntemlerine daha sıcak bakabilirler (6). İdeal ajan, doğum eylemini etkili şeklide uyarmalı, doğum için elverişli olmayan serviksi uygun hale

getirmeli, aynı zamanda hasta için kabul edilebilir, uygulaması kolay ve güvenli olmalıdır (7).

Her ne kadar vücutta var olan bir hormonun analoğu da verilse doğuma yapılan herhangi bir müdahale intrauterin strese neden olarak fetal iyilik halini bozabilmektedir. Yeni doğanda bu iyilik halinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler APGAR skoru ve kord kanında bakılan pH değeridir (8).

Biz bu çalışmada, yüksek ve düşük doz oksitosin rejimleri arasında neonatal etkiler açısından fark olup olmadığını, fark varsa bunu göstererek kliniğimizde yapılan doğum indüksiyonu uygulamasının iyileştirilmesini amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

İnsanlar da her memeli gibi doğar, gelişir. Evrimin gereği olarak genetik materyalini sonraki kuşaklara aktarmak, neslin devamını sağlamak ve yeni bir birey yaratmak için gebe kalır, doğum yapar (9). Her yıl dünyada 140 milyon civarında doğum meydana gelmektedir (10).

Son birkaç saat doğum eylemi olarak tanımlansa da, doğum süreci kontraksiyonlar öncesi evre ile puerperiumu da kapsayan bütüncül bir süreçtir. Doğum eylemi düzenli ve kuvvetli uterin kontraksiyonlar ile karakterize olup servikal kanalın açılmasını takiben fetus ve eklerinin ekspulsiyonu ile son bulur. Doğumun normal ilerleyip ilerlemediğinin belirlenmesi intrapartum bakımın önemli bir bileşeni olmasına rağmen, doğumun başlama zamanını belirlemek, ilerlemesini ölçmek ve seyrini etkileyen uterin, fetal ve pelvik faktörleri değerlendirmek her zaman kesin olmayabilir. "Anormal doğum", "distosi" ve "ilerleme başarısızlığı", spontan vajinal doğum yapan çoğu hastada gözlemlenenden farklı bir doğum eylemi modelini tanımlamak için kullanılan geleneksel ancak kesin olmayan terimlerdir. Bu doğum anormallikleri en iyi, protraksiyon bozuklukları (normal ilerlemeden daha yavaş) veya arrest bozuklukları (ilerlemenin tamamen durması) olarak tanımlanır.

2. 1. DOĞUM

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre normal spontan doğum; 37-42 gebelik haftaları arasında; verteks pozisyonuna uygun olan fetusun, spontan uterin kontraksiyonlar ile doğumu ve doğum sonrası dönemde anne ile bebeğin durumlarının iyi olması olarak tanımlanır (11).

Doğum eyleminin başlamasıyla maternal ve fetal; endokrin ve parakrin sinyaller salınır. Uterus ile servikste birtakım değişiklikler meydana gelir. Bunun sonucunda; uterin kontraksiyonlar, servikal silinme ve açılma meydana gelir (12, 13).

Günümüzde doğumu başlattığı düşünülen üç hipotez mevcuttur;

1. Gebeliğin devamını sağlayan faktörlerin fonksiyonlarını kaybetmesi
2. Doğumu başlatan substratların sentezinin artması
3. Doğumu başlatan ilk sinyalin fetüs kaynaklı olmasıdır.

Son araştırmalar bu üç hipotezin de doğuma katkıda bulunduğunu savunmaktadır (13, 14).

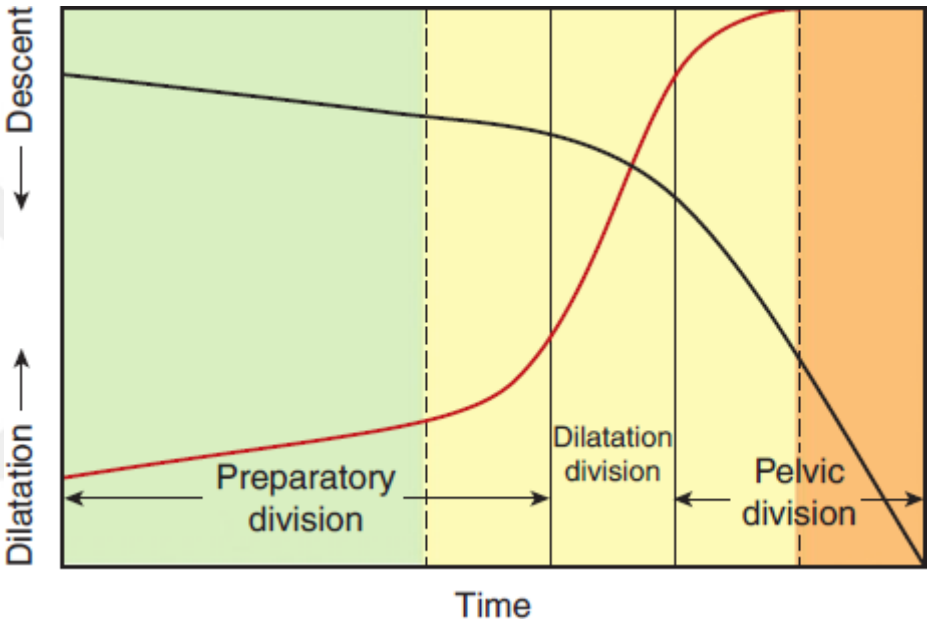
Doğum eylemi ilk olarak Freidman tarafından tanımlanan 4 fazdan meydana gelmektedir. Bunlar;

Faz 1: Uterin sessizlik ve servikal yumuşama

Faz 2: Doğuma hazırlık

Faz 3: Doğum eylemi

Faz 4: Puerperium'dur (15-17).



Şekil 1: Servikal dilatasyon ve fetal iniş ile zaman ilişkisi (4).

2. 1. 1. Uterin Sessizlik Ve Servikal Yumuşama (Faz 1)

İmplantasyon öncesi dönemden, 36-38. haftalara kadar gebelik sürecinde myometriyal sessizlik durumu hakimdir. Bu süre gebeliğin tamamının %95 ine karşılık gelmektedir (18). Bu fazda fetüsün büyümesine ve amniyon mayi miktarı artışına bağlı olarak uterus boyutu ve damarlanması artar (19). Uterin sessizliğin devamlılığını sağlayan temel durum, prostaglandin F2 alfanın baskılanmasıdır. Gebelik boyunca bu baskılanma devam eder ve baskılanma durumu sona erdiği zaman doğum eylemi başlar (20). Servikal yumuşama ile bu evre sona erer. Bu fazın sonunda serviks yumuşamıştır ama hala doku bütünlüğü korunmuştur. Sadece doku kompliyansı artmıştır (13). Bu fazda servikal silinme ve dilatasyon olmaz. Bu fazın

sonuna doğru kollajen çapraz bağları azalır, servikal damarlanma artar, hücresel hiperplazi ve hipertrofi meydana gelir (21, 22).

2. 1. 2. Doğuma Hazırlık (Faz 2)

Bu faz gebeliğin son 6-8 haftasına tekabül eder. Bu fazda myometrium dokusu ve serviks doğuma hazırlanır. Prostaglandin F reseptörü, oksitosin reseptörü ve konneksin 43 proteinlerinin sentezi artar (21). Oksitosin reseptörü myometriyal dokuların kontraksiyonundan sorumludur. Özellikle fundus bölgesindeki oksitosin reseptörlerinin sayısı artar (23). Faz 1'de oluşan servikal yumuşamayı takiben bu fazda da hyalüronik asit sentezi artarken kollajen liflerini birbirine bağlayan dermatan sülfat miktarı azalır. Serviks dokusundaki kollajenler arası mesafe artar, düzensizleşir ve uterin alt segment oluşur (24). Bu aşamada serviks yumuşar ve formunu kaybeder. Serviksin kapalı halde kalmasından sorumlu olan yapı elastindir. Serviksin olgunlaşmasından iste prostaglandin E1 sorumludur. Relaksin düzeyleri de artarak servikal remodellinge katkı sağlar (21, 25). Braxton Hicks kontraksiyonları yerine bu evrede gerçek doğum kontraksiyonları oluşmaya başlar. Doğum eylemi, 10 dakikada 3 kez olan, ritmik seyreden ve 40 mmHg'lık basınç ile gelen kontraksiyonlar ile başlatılır (26). Uterin kontraksiyonların ve basıncın artmasıyla serviks incelir, zayıflar ve açılmaya başlar. Böylece doğum eylemi başlamış olur (4, 25, 26).

2. 1. 3. Doğum Eylemi (Faz 3)

Fetüs ve eklerinin atıldığı fazdır. Bu faz esas olarak prostaglandinlerin kontrolündedir ve kendi içinde 3 evreye ayrılır (27);

2. 1. 3. 1. Evre 1

Doğumun başlamasından serviksin tam açılmasına kadar geçen süreyi ifade eder. Bu evre, doğum eyleminin en uzun evresidir ve fetüs monitörize edilerek fetal kalp atımı takip edilmelidir. Latent ve aktif faz olmak üzere 2 fazdan meydana gelmektedir (4, 13).

Latent Faz

Bu aşamada gebe düzensiz kontraksiyonlar hisseder. Yavaş ve kademeli servikal değişiklik olur. Güncel uygulamada 4-6 cm servikal açıklık ve %60-80 efasman seviyesine gelene kadar latent faz kabul edilmektedir. Sedatif ajanların kullanımı bu evrenin uzamasına neden olabilmektedir (13, 26).

Aktif Faz

Aktif fazda multipar gebelerde saatte 1,5 cm, nullipar gebelerde 1,2 cm servikal açılma meydana gelir. Sedatize edici ajanlar bu evreyi etkilemezler (27). American College Of Gynecologist (ACOG)'e göre, uterusta yeterli kasılma olmasına rağmen en az 4 saat boyunca servikste değişiklik yoksa ya da zayıf kasılmalar eşliğinde en az 6 saat servikste değişiklik yoksa bu durum aktif fazın arresti (durması) olarak tanımlanır (28, 29).

2. 1. 3. 2. Evre 2

Serviksin tam dilatasyonu ile başlar, fetüsün çıkışıyla son bulur (4, 30). Fetüsün çıkımına neden olan en önemli güç, maternal ıkınma ve itmedir. ACOG, 2003 yılında nullipar gebelerde rejyonel anestezi uygulanması halinde 3 saatin üzerini, rejyonel anestezi uygulanmaması halinde ise 2 saatin üzerini uzamış evre olarak kabul etmektedir. Multipar gebelerde ise, rejyonel anestezi uygulanması durumunda 2 saati, rejyonel anestezi yokluğunda 1 saati aşarsa uzamış eylem sayılmaktadır.

Diğer yandan primer sezaryen sayılarının azaltılması adına, son yıllarda uzamış doğum eylemi tanısı koymak için doğumun ikinci evresinin süresinin uzatılabileceği fikri kabul görmüştür. Bu nedenle 2014 yılında yayınlanan ACOG kılavuzunda yukarıda bahsedilen sürelerin her birine 1'er saat eklemiştir (29, 31).

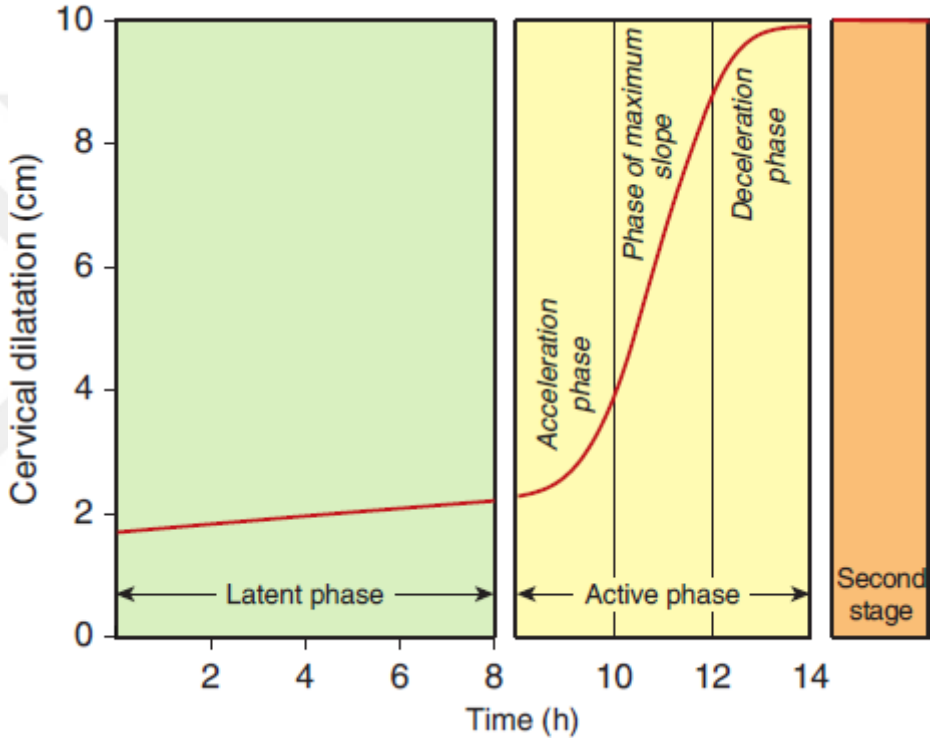
2. 1. 3. 3. Evre 3

Fetüsün doğumu ile başlar, plasenta ve fetal zarların atılmasıyla son bulur. Uterin kontraksiyonların azalması suretiyle plasentanın ayrılması sağlanır. Plasentanın ayrılması genel olarak 10 dakikadan kısa sürse de bu evre 30 dakika kadar sürebilmektedir (32,33). Gebenin nullipar veya multipar olması bu süreyi

etkilemez. Plasental ayrılma için iki yol izleyebilir. Birincisi plasentanın kendiliğinden ayrılmasını beklemek, ikincisi ise plasental korda sabit bir kuvvetle traksiyon uygulamaktır. İkinci yöntemin kullanımı hem süreyi kısaltmakta hem de maternal kanamayı azaltmaktadır (34).

2. 1. 4. Puerperium (Faz 4)

Doğum sonrası iyileşmenin olduğu dönemdir (35). Doğum eyleminin bitmesini takiben myometrium kontrakte olur (4).



Şekil 2: Nullipar gebelerde servikal dilatasyon zaman ilişkisi (4).

2. 2. DOĞUM İNDÜKSİYONU

Spontan doğum eylemi başlamadan doğumun farmakolojik veya mekanik yollarla uyarılmasına doğum indüksiyonu denir (27, 36).Uterin kontraksiyonların başlamadığı erken membran rüptürü, doğum indüksiyonunun en sık endikasyonudur. Oligohidroamniozis, gebeliğin hipertansif hastalıkları, fetal iyilik halinin bozulması, miad aşımı gebelik doğum indüksiyonunun diğer sık uygulanma endikasyonları arasında yer almaktadır. Geçirilmiş uterin cerrahiler, plasental yerleşim anomalileri,

pelvis deformiteleri ve aktif genital herpes enfeksiyonu gibi durumlarda doğum indüksiyon uygulaması konrtrendikedir (4).

Doğum indüksiyonu için kullanılan ajanlardan oksitosin, klinik uygulamada uzun zamandır yeri olan, güvenilirlik oranı yüksek olan ve bu sebeplerden dolayı uygulama konusunda klinisyenlerin yüksek tecrübeye sahip olduğu bir ajandır. Amniyotomi, prostaglandinler (misoproston, dinoproston vs.), ekstraamniyotik salin infüzyonu, transservikal dilatasyon balonları da doğum indüksiyonu için kullanılabilecek diğer etkili yöntemlerdir.

Annenin ve bebeğin fetal iyilik halinin dikkatli değerlendirilerek doğum indüksiyonuna başlanması hayati öneme sahiptir (4, 37). Servikal olgunlaşma, indüksiyona başlamadan önce değerlendirilmeli ve serviksin durumuna göre indüksiyon yöntemi uygulanmalıdır. Bishop skoru, servikal olgunlaşmayı tespit etmek için kullandığımız skaladır. Olumlu veya olumsuz bir puan için evrensel olarak kabul edilmiş bir eşik yoktur. Yüksek Bishop skorları, daha yüksek vajinal doğum şansı ile ilişkilendirilirken, düşük Bishop skorları, daha yüksek sezaryen doğum şansı ile ilişkilendirilmiştir. Genel görüş Bishop skoru 4 veya daha altında ise indüksiyonun başarısız olma ihtimalini yüksek kabul ederken, 9 ve üzerindeyse başarılı kabul etmektedir (4). Bishop skoru Tablo 1'de gösterilen parametrelere göre hesaplanmaktadır.

Tablo 1: Bishop skoru hesaplama çizelgesi (4).

SKOR	**0**	**1**	**2**	**3**
Prezente olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	+1, +2
Dilatasyon (cm)	Kapalı	2	3-4	≥5
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	≥80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşak	
Serviks pozisyonu	Posterior	Orta hat	Anterior	

Bishop skoru, Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik uygulamada en sık kullanılan servikal değerlendirme sistemidir (38).

2. 2. 1. Doğum İndüksiyonu İçin Uygulanan Yöntemler

Doğum indüksiyonu uygulamalarını non-farmakolojik ve farmakolojik yöntemler olarak iki grupta değerlendirmek mümkündür.

Ekstraamniotik salin infüzyonu, Membran striping, Mekanik dilatasyon yöntemleri

1. Amniotomi
2. Laminarya japonica
3. Sentetik ozmotik dilatatörler
4. Balon kateter

Farmakolojik hormonal preparatlar

1. Prostaglandinler
2. Oksitosin
3. Misoprostol
4. Mifepristone (RU-486)
5. Nitrik oksit
6. Relaksin

2. 2. 1. 1. Membran Striping (Zarların sıyrılması, Süpürülmesi, Ayrılması)

Az miktarda servikal açıklık olması bile bu yöntemi uygulama için yeterlidir. Sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Muayene eden kişinin parmağının internal servikal osun ötesine sokar ve ardından fetal membranları desiduadan ayırmak için parmağını alt uterin segment boyunca dairesel olarak döndürür. Böylece endojen prostaglandin öncül enzimleri ve desidua açığa çıkmasının yanı sıra mekanik olarak da serviks açıklığı yaratılmış olur. Serviksde yapısal değişiklikler olurken uterusta da kontraksiyonlar meydana gelir (39).

Bu yöntemdeki muhtemel riskler; enfeksiyon, aşağı hat yerleşimli (low line) plasenta ya da bilinmeyen plasenta previa durumlarında kanama ya da membran rüptürü olmasıdır. Doğru şekilde uygulanması durumunda etkili, güvenli ve ucuz bir yöntemdir (40).

Bu yönteme dair yapılan çalışmalarda, yöntemin etkinliğinin çok fazla olmadığı gözlemlense de çalışmaların hiçbirinde kanama, enfeksiyon, membran yırtılması gibi olumsuz etkilere rastlanmamaktadır. Bazı çalışmalara göre, Bishop skoru 5 ya da daha altındaysa spontan doğum eylemi başlaması striping yapılanlarda daha sık görülmüş, fakat Bishop skoru 5'ten büyük olan gebelerde aynı etki izlenememiştir. Membran sıyırmasını hiçbir müdaheleyle veya sahte müdaheleyle karşılaştıran 40 randomize çalışmanın (6500 den fazla katılımcı ile) 2020 meta-analizinde, sıyırmanın doğum indüksiyon oranını bir miktar azalttığı gösterildi (%23'ten %31'e). Diğer maternal veya neonatal sonuçları etkilemeden doğumun spontan başlangıç oranını arttırdı (%60'tan %72'ye). Katılımcılar genelde yararın zararından fazla olduğunu söylediler (41).

2. 2. 1. 2. Amniotomi

Trasvajinal olarak, genellikle küçük bir cerrahi kanca veya üzerinde kanca bulunan eldivenli bir parmakla yapılır. Amniyotik kesenin yüzeyinin çizilmesiyle zar yırtılır. Serviksi uygun olan hastalarda, baş servikse iyi bir şekilde yerleştirilmişse(kordon prolapsusu riskine karşı), tek başına amniyotomi kullanımı doğum eylemini başlatmak için bir seçenektir. Suprapubik ya da fundal bası eşliğinde de uygulanabilir. Amniyotomi yapmadan önce fetüsün sefalik prezentasyonda olduğundan emin olunmalıdır. Polihidramniyoz gibi bir durum varlığında kanca yerine küçük çaplı bir iğne kullanılması ve uygunsa işlemin ameliyathanede yapılması daha uygundur. Amniotomi öncesi annede insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, aktif herpes virüs enfeksiyonu taşımadığı, vasa previa ya da sezaryen endikasyonu olabilecek herhangi bir durumun olmadığından emin olunmalıdır.

Okstosin ile birlikte kullanımının, tek başına kullanmaktan daha etkili olduğu bulunmuştur. Randomize çalışmaların bir meta-analizinde 24 saatteki doğum sayısı oksitosin ile kombine kullanılan rejimde, tek başına amniyotomi kullanımından daha fazladır. Fakat oksitosinin tek başına kullanımına karşın amniotomi ile beraber kullanımının daha üstün olduğunu kanıtlayan bir çalışma bulunmamaktadır (41). Oksitosin ile amniotominin kombine kullanımının, tek başına PG kullanımı ile benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir (40).

Olası komplikasyonlar; fetal kalp atımının yavaşlaması, kordon prolapsusu veya basısı, kanama, plasental travma ve enfeksiyondur. Avantajları ise; eylem süresinin azalması, distozinin azalması ve oksitosin ihtiyacının azalması olarak sıralanabilir (42).

Bishop skoru yüksek ise (9 ve üzeri), amniotomi doğum indüksiyonu için %88 başarılıdır. Bir başka avantajı da amniyon mayisini mekonyum veya kan açısından değerlendirmemize ve hatta fetüsün başına elektrot takabilmemize olanak sağlar (43).

2. 2. 1. 3. Balon Kateter

Servikal olgunlaşma için özel olarak tasarlanmış bir çift balon kateterdir. Alternatif olarak, tek balonlu bir kateter (örneğin foley mesane kateteri) kullanılabilir. Bir meta-analizde tek balonlu ve çift balonlu kateter karşılaştırılmış, klinik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (44).

Balon kateter Bishop Skorunun 3,3-5,3 puan aralığında kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (45).Balon katater çıkarıldıktan sonra oksitosin başlanır ve teknik olarak mümkünse amniyotomi yapılır (46).

2. 2. 1. 4. Ekstraamniyotik Salin infuzyonu

Bu yöntemde steril salin solusyonu 40 ml/saat dozunda devamlı infüze edilerek servikal olgunlaşma sağlanır. Yapılan bir çalışmada bu yöntemin Bishop skorunu ortalama 4,6 kadar arttırdığı gösterilmiştir (47).

Fakat bir Cochrane analizinde, prostaglandin uygulaması ile karşılaştırılmış; salin infüzyonu uygulananlarda 24 saatte vajinal doğum oranı düşük, sezaryen oranı yüksek bulunmuştur (48). Ekstraamniyotik salin infüzyonunun oksitosin infüzyonu ile kombine kullanımı ve vajinal misoprostol kullanımını karşılaştıran 3 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarında, vajinal doğum süresinin kombine yöntemde daha kısa olduğu izlenmiştir (49).

2. 2. 1. 5. Higroskopik Dilatatörler

Doğum indüksiyonunda da kullanılabilen bu yöntem esasında gebeliğin devamını sonlandırmak amaçlı kullanılmaktadır. İki tip higroskopik dilatör vardır; biri doğal deniz yosunundan (laminarya) yapılır, diğeri ise sentetik bir üründür (örneğin Dilapan-S). Bu ürünler su emerek fonksiyon gösterdikleri için servikte kademeli olarak büyürler. Ek olarak, fetal membranlar ve desidua arasındaki ara yüzün bozulması, prostaglandin salınımına ve bunun sonucunda servikal dokuda değişikliklere yol açar. Diğer servikal olgunlaştırma ajanları kadar güvenli ve etkilidir fakat term gebeliklerin indüksiyon öncesi servikal olgunlaşmasından ziyade gebeliğin sonlandırılması sırasında daha sık kullanılır (50).

Tercihen küçük çaplı (2-3 mm) higroskopik dilatatörler kullanılır çünkü büyük çaplı (6 mm) olanlara göre yerleştirme kolaylıkları vardır ve servikal dilatasyonu daha iyi yapmaktadırlar. Vajen ve serviks antiseptik bir solüsyon ile temizlendikten sonra serviks allis klemp ile tutulur, dilatatör endoservikse yerleştirilir. Bu esnada uterusta kontraksiyonlar meydana gelebilir. Birçok çalışmada PGE2 jel ile karşılaştırıldığında iki yöntemin de benzer oranda servikal dilatasyon yaptığı gösterilmiş fakat bir çalışmada PGE2, higroskopik dilatatöre üstün bulunmuştur (51).

2. 2. 1. 6. Oksitosin

Doğum indüksiyonunda en sık kullanılan ajan olan oksitosin, ilk defa 1948'de intravenöz olarak kullanılmıştır (52). 1953'de Du Vigneuod tarafından sentezlenmiş ve elde edilen ilk polipeptit hormon olması sebebiyle 1955'te Du Vigneaud ve arkadaşları Nobel kimya ödülünün sahibi olmaya hak kazanmışlardır (53).

Oksitosin, ileri gebelik haftalarında myometriyal dokularda kontraksiyonlara sebep olarak serviksi olgunlaştırmaktadır. Doğumun ilk evresinde arka hipofizden salınır, ikinci evrede konsantrasyonu artar. Yarılanma ömrü ise 5 dakikadır (54).

Uterus ve vajenin genişlemesi, mekanik uyarılması, meme başı stimülasyonu oksitosin salınımına yol açan etmenlerdir. Paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerin akson ucundan salgılanır. Afferent sinir ucundan çıkan uyarılar refleks olarak hipotalamusta oksitosin salgılanmasıyla ilgili nöronları uyarır. Hipotalamustan

gelen inhibitör dopaminerjik sinirlerin arka lobdan oksitosin salınmasının regülasyonunda görevli oldukları düşünülmektedir (54).

Plazmadaki oksitosin miktarı gebelik boyunca artar. Doğumun başlaması ile birlikte miktar daha da yükselir ve serum oksitosin konsantrasyonu maksimuma ulaşır. Oksitosin, doğumu başlatıcı primer faktör değildir ancak doğumun başlamasına sekonder olarak miktarı yükselir. Doğum eylemi tamamlanmasını takiben de serum konsantrasyonu sıfırlanmaktadır. Vücuttan eliminasyonu böbrek ve karaciğer yoluyla meydana gelir.

Myometriyal dokunun oksitosine yanıtı uterin sensitiviteye, serviksin konumuna, oksitosin klirensine, gebelik süresinin uzunluğuna ve önceki uterin kasılmalara göre değişmektedir. Myometriyumun oksitosine yanıtı 20. gebelik haftası civarında başlar ve gebelik boyunca artarak devam eder. Travay başladığında ise oksitosin reseptör sayısı maksimuma ulaşır ve oksitosine yanıt doruk seviyededir. Oksitosin kuvvetli bir ilaç olmasına rağmen çok nadir ölümcül komplikasyona sebep olur. Çünkü üzerinde yapılmış çokça çalışma mevcuttur. Etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Multipar gebelerde dahi uterusta skar yok ise uterin rüptür görülme olasılığı oldukça düşüktür (55).

Oksitosin oral olarak uygulanamaz çünkü polipeptit yapıdadır ve gastrointestinal enzimler tarafından küçük, inaktif formlara indirgenir. Bu nedenle IV olarak uygulanır. Bu yolla plazma yarı ömrünün 3 ile 6 dakika olduğu tahmin edilmektedir. IV infüzyon sonrası uterusun oksitosine yanıtı 3-5 dakika içerisinde başlar, plazma kararlı durum konsantrasyonuna ve maksimum uterus kasılma yanıtına 40 dakikada ulaşır. Kimi araştırmacılar yüksek doz (6 mU/dk) kimi araştırmacılar ise düşük doz (2-4 mU/dk) oksitosin rejimini önermektedir. En yüksek doz için kanıta dayalı optimal bir üst sınır olmamasına rağmen 40 mU/dk'yı aşmamalıdır. Hedefimiz hem yüksek hem düşük doz rejimler için, doğum eylemi normale dönene kadar veya uterus aktivitesi en az 200-250 Montevideo birimine ulaşana kadar arttırılır. Bu da 10 dakikada en az 60 saniye süren 3-4 kasılmaya eşdeğerdir (4).

Tablo 2'de doğum indüksiyonu için önerilen oksitosin başlangıc ve artırma dozları gösterilmiştir. Optimal maternal ve perinatal sonuçları sağlayan rejim belirlenmediği için her iki yaklaşım da kabul edilebilir.

Tablo 2: Düşük ve Yüksek Doz Oksitosin Protokolleri (4).

Protokol	**Başlangıç Dozu (mU/dk)**	**Artış Dozu (mU/dk)**	**Doz Arttırma Aralığı (dk)**
Düşük Doz	0,5 – 1,5	1	15 – 40
	2	4, 8, 12, 16, 20, 25, 30	15
Yüksek Doz	4	4	15
	4,5	4,5	15 – 30
	6	6	20 – 40

Satin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek doz oksitosin protokolü uygulanan grupta doğum süresi kısalmış, başarısız indüksiyon ve neonatal sepsis oranı azalmış, distosi tanısı ile sezaryene gitme oranı azalmış fakat fetal distres nedeniyle sezaryen oranı yükselmiştir. Diğer yandan her iki grupta da perinatal sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (55).

Spontan doğum başlamadan önce klinisyen tarafından doğum kararı verildiğinde, doğum indüksiyonu ve sezaryen doğum mevcut seçeneklerdir. Sezaryen doğum ile ilişkili artan anne riskleri göz önüne alındığında, doğum eylemi ve vajinal doğum için herhangi bir kontrendikasyon olmadığında genellikle doğum indüksiyonu tercih edilir. İndüksiyonun tıbbi / obstetrik olarak endike olduğu bazı yaygın durumlar şu şekildedir (56):

- Postterm gebelik
- Erken membran rüptürü
- Hipertansif bozukluklar (preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet düşüklüğü), gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon)
- Diyabetus mellitus
- Fetal büyüme geriliği
- İkiz gebelik
- Koryoamniyonit
- Oligohidramniyoz

- Gebeliğin intrahepatik kolestazı
- Fetal anemi ile alloimmünizasyon
- Fetal ölüm

Aşağıdaki durumlarda ise doğum eylemi ve vajinal doğum ve dolayısıyla indüksiyonla ilişkili maternal/fetal risklerin sezaryen doğumla ilişkili risklerden daha büyük olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır, bu nedenle doğum indüksiyonu kontrendikedir.

- Geçirilmiş sezaryen olması
- Uterin rüptür öyküsü
- Uterin cerrahi öyküsü
- Aktif genital herpes simplex enfeksiyonu
- Plasenta previa veya vasa previa
- Umblikal kord prolapsusu
- Transvers geliş
- İnvazif servikal kanser

39+0 gebelik haftasından önce elektif indüksiyondan kaçınılmalıdır (57). 37+0 haftadan önce doğumun (yani erken doğum) morbiditesi iyi bilinmektedir; erken dönem doğum (37+0 ile 38+6 hafta), 39+0 ile 40+6 haftalık doğumla karşılaştırıldığında, yaşamın ilk yılında daha fazla yenidoğan morbiditesi ve sağlık hizmeti kullanımı ile ilişkilidir (58).

Oksitosin indüksiyonunun olası riskleri;

1. Fetal taşisistoli (Fetal kalp hızı değişikliğinin eşlik ettiği veya eşlik etmediği): yüksek dozlarda oksitosin veya prostaglandin kullanıldığında ortaya çıkar (59). Taşisistol meydana geldiğinde oksitosin infüze ediliyorsa, fetal kalp hızı asidemi düşündürmese de taşisistol düzelene kadar doz azaltılmalı veya kesilmelidir.
2. İndüksiyonun başarısız olması (Serviks olgun ise bu durum nadirdir fakat mühimdir)

3. Uterus rüptür riskinin artması: Nadir görülür fakat tehlikelidir. Nullipar hastalardan çok multiparlarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir, skarlı uterusta görülme olasılığı daha sıktır.
4. Hipotansiyon riski: Oksitosin vasküler düz kasları gevşettiği için IV bolus verildiği durumda hipotansiyon ve taşikardi oluşabilir (60).
5. Hiponatremi (oksitosin vazopressine benzer bir yapıya sahiptir ve renal vazopressin reseptörü ile çapraz reaksiyona girebilir. Yüksek dozlarda oksitosin, büyük miktarlarda hipotonik çözeltiler ile uzun süre uygulanınca aşırı su tutulması meydana gelebilir ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromuna benzer şekilde şiddetli, semptomatik hiponatremi ile sonuçlanabilir. Hiponatreminin düzeltilmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Su alımı kısıtlanmalı, hasta semptomatik ise hipertonik salin verilmelidir) (61).
6. Antidiüretik etki (Yüksek dozda uygulanması durumunda)
7. Neonatal hiperbilirubinemi riskinin artması
8. Ağrı: İndüklenmiş doğumun spontan doğumdan daha ağrılı olup olmadığı net anlaşılmamıştır. Fiziksel, bireysel, duygusal, motivasyonel,sosyal birçok koşula bağlı değişkenlik göstermektedir (62).
9. Uzamış QT aralığı: Oksitosin QT aralığını uzatır fakat bunun klinik olarak anlamlı hale geldiği doz bilinmiyor. Kullanım öncesi rutin EKG ile taramaya gerek yoktur (63).

Diğer sorunlar;

- Doğum eyleminin zamanında başlatılması, sonraki gebelikte spontan erken doğum için bir risk faktörü gibi görünmemektedir (64).
- Oksitosine karşı gerçek alerjik reaksiyonlar nadirdir (65).
- Oksitosin uygulamasının otizm spektrum bozukluğu veya bebekler için diğer uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğuna dair iyi tasarlanmış çalışmalardan tutarlı bir kanıt yoktur. Gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesinde, doğum eyleminde oksitosin kullanımı ile otizm, bilişsel bozulma, sorunlu davranış veya maruz kalan bebeklerde dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır (66).

Oksitosin, uygulanan dozun sürekli ve kesin kotrolünü sağlamak için bir infüzyon pompası ile intravenöz olarak uygulanır. Hastanelerin oksitosin uygulamasındaki hataları en aza indirmek için standart bir protokol uygulaması önerilmektedir (67).

Aktif fazda oksitosinin kesilmesi veya devam edilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur. 36+0 ve üzerindeki gebelik haftalarında indüklenen doğum eyleminin aktif fazında devam eden ve durdurulan oksitosin arasındaki randomize çalışmaların 2022 tarihli bir meta-analizinde, fiili olarak doğuma ulaşan hasta alt grubunda devam eden sezaryen riski istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Ayrıca yapılan sezaryen doğum endikasyonlarında alt gruplar arasında fark yoktur. Mevcut verilere göre, doğum eylemi ilerlediği veya fetal kalp hızı güven verici olduğu sürece, tedavi kesilebilir ya da devam edilebilir. Kesilirse, doğum eylemi yavaşlarsa oksitosin yeniden başlatılabilir. Devam edilirse, tedavi kesilmesini ya da doz azaltılmasını gerektiren fetal kalp hızı değişiklikleri ile potansiyel taşisistolün belirlenmesi için sürekli fetal kalp hızı izlenmelidir (68). Doğumun ilerlemesini iyileştirmek amacıyla oksitosinin rutin olarak durdurulması önerilmemektedir. Oksitosin reseptörünün oksitosin ile indüklenen desensitizasyonu in vitro olarak gösterilmiştir ancak uzun süreli oksitosin uyarımı alan hastalarda bu bulgunun klinik değeri gösterilmemiştir (69).

2. 2. 1. 7. Prostaglandinler

Prostaglandinler (PG) doğal olarak oluşan güçlü otokoiddir ve giderek önemi artmaktadır. Otokoidler üzerine pek çok çalışma olsa da fizyolojik görevleri tam olarak belirlenememiştir.

Tarihte prostaglandinler ilk kez 1930 yılında elde edilmiştir. Yıllar içinde koyun semeninden, menstruasyon materyalinden, amniyon sıvısından, serum ve kord kanından, koyun vesikula seminalisinden ve koyun prostatından izole edilmişse de günümüzde radioimmunoassay yöntemiyle az miktarlarda bile saptanabilmektedir. Birçok prostaglandin izole edilebilmesine karşın içlerinde en önemlileri prostaglandin E2 ve F2α'dır (70,71).

1962 yılında Bergstrom bulduğu iki prostaglandini eter ve fosfat tamponuna ayrılış sıralarına göre prostaglandin E ve F isimlerini koymuştur. Günümüzde

prostaglandinlerin adlandırılması, siklopentan halkasının 9 ve 11'inci konumlarına tutunmuş işlevsel gruplardaki varyasyonlarla karakterize edilen A'dan J'ye kadar olan harflerle gösterilen, 10 özgül moleküler grubu tanımlar (69).

Otokoid sözcüğü autos (kendi) ve akos (ilac) kelimelerinden türemektedir. Vücutta normal olarak sentezlenen ve depolanan, farklı biyokimyasal sistemlerde kuvvetli etki gösteren veya münasip şartlarda sentezlenip depo edilmeden salınan, fizyolojik etkileri net bilinmeyen endojen maddelere otokoid denir. Prostaglandinler de bir çeşit otokoiddir (71).

Prostaglandinler, servikal olgunlaşmaya ve myomatriyal kontraktilitede artışa yol açan çeşitli biyokimyasal ve biyofiziksel değişiklikleri teşvik eder.

Kontrendikasyonları;

- PG allerjisi,vajinal doğum için kontrendike olan durumlar,
- Geçirilmiş sezaryen veya geçirilmiş uterin cerrahi(myomektomi, majör konjenital uterin anomali cerrahisi)
- Önceden var olan ağrılı uterus aktivitesi durumunda ekzojen bir uterotonik ajanın eklenmesinin aşırı uterus aktivitesine yol açabileceği göz önüne alındığında, prostaglandin kullanımı göreceli kontrendikedir.

Uygulamadan önce uterus kasılma sıklığı ve yoğunluğu kontrol edilmelidir. Sık ve ağrılı kasılmalar mevcut ise taşisistoli riskinden dolayı prostaglandin uygulanasından kaçınılmalıdır. Uygulamadan sonra en az 30 dakika boyunca uterus aktivitesi ve fetal kalp hızı sürekli izlenmelidir (72).

Yan etkileri; taşisistol, ateş, kusma, titreme ve ishaldir. Bu yan etkilerin sıklığı prostaglanddin tipine, uygulama dozuna ve yoluna bağlıdır. Ateş, titreme ve kusmayı azaltmak için asetaminofen, sıcak battaniye, antiemetik ilaçlardan destek alınabilir. Taşisistoli gelişmişse vajinal ovülün çıkarılması uterus kontraktilitesini azaltır, fetal kalp hızını normalleştirir (73).

Randomize çalışmaların çoklu meta-analizleri, prostaglandinlerin servikal olgunlaşma ve 12-24 saat içinde vajinal doğum şansını arttırmadaki etkinliğini ortaya koymuştur, ancak sezaryen oranında azalma olmamıştır (74).

Prostaglandin E1(misoprostol)

Ticari adı cytotec'tir. 25 veya 50 mcg doz sağlamak üzere kırılabilen 100 ve 200 mcg tabletler halinde bulunan bir prostaglandin E1 analoğudur, hem oral hem vajinal yollardan hızla emilir (75). Yan etkilerin daha çok yüksek dozlarda görülmesi nedeniyle genellikle 25 mcg dozu tercih edilmektedir (72).

Misoprostol için onaylanmış endikasyon, kronik nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımına bağlı mide ülseri hastalığının tedavisi ve önlenmesidir. ACOG misoprostol kullanımının, servikal olgunlaşma ve/veya doğum indüksiyonu ajanı olarak kullanıldığında diğer prostaglandin ajanları kadar güvenli ve etkili göründüğünü belirtmiştir (72).

Vajinal kullanım olarak 25 mcg, 3 ile 6 saatlik tekrarlama aralıklarıyla yaygın kullanılan dozdur (72). Oksitosin gerekirse son misoprostol dozundan 4 saat sonra başlatılabilir.

Prostaglandin E2

Prepidil ve Cervidil, Amerika Birleşik Devletleri'nde servikal olgunlaşma için ticari olarak temin edilebilen iki prostaglandin E2 preparatıdır. Bu ilaçlar misoprostole göre daha maliyetlidir.

Prepidil, endoservikal uygulama için 2.5 ml jel içinde 0.5 mg dinoproston içerir. İlk dozu takiben servikal değişim yetersiz ve uterus aktivitesi minimal ise doz 6-12 saat sonra tekrar edilebilir. Son doz ile oksitosinin başlatılması arasındaki zaman aralığı 6-12 saat olmalıdır.

Cervidil 10 mg dinoproston içeren bir vajinal inserttir. Aktif doğum başlayana kadar ya da 12 saat boyunca yerinde bırakılır. Oksitosin, gerekirse preparatın çıkarılmasından 30 dakika sonra başlanabilir. Vajinal ovülün jele göre avantajı, uterin taşisistol veya fetal kalp hızı anormalliği durumunda çıkarılabilmesidir (76).

2. 2. 1. 8. Standart olmayan yaklaşımlar

Glukokortikoidler, hint yağı, hiyalüronidaz, izosorbid mononitrat, akupunktur, çuha çiçeği yağı, bitkisel preparatlar, meme stimülasyonu veya doğum indüksiyonu için cinsel ilişkinin güvenliği ve/veya etkinliği ile ilgili veri eksikliği

vardır ve bunların hiçbiri doğum indüksiyonuna kanıta dayalı bir yaklaşım olarak önerilmez (77).

2. 3. DOĞUM İNDÜKSİYONUNUN KOMPLİKASYONLARI

2. 3. 1. Hiperstimulasyon ve Taşisistol:

Oksitosin veya prostaglandin kullanımı sonrası meydana gelebilir. ACOG'a göre hiperstimülasyon, anormal fetal kalp atımıyla beraber veya bundan bağımsız olarak uterin kontraksiyonların minimum 2 dakika sürmesi ve 10 dakikada 5 veya daha fazla sürmesi olarak tanımlanır. Fetal kalp atım anormalliğine hiperstimülasyon eşlik etmesi de taşisistol olarak adlandırılır. Hiperstimülasyon ve taşisistol çok nadir uterus rüptürüne yol açar (78).

Tedavisinde; sebep prostaglandin E2 ise preparat vajenden çıkarılır, sebep oksitosin infüzyonu ise infüzyon stoplanır. Oksijen uygulamak, sol yan pozisyona çevirmek yararlı olabilir.

2. 3. 2. Hipotansiyon:

Oksitosin, vasküler düz kasları gevşettiği için, hızlı IV enjeksiyon uygulamasıyla hipotansiyon ve taşikardi meydana gelebilir. Bu durum 5 üniteden fazla oksitosin IV bolus uygulandığında gözlemlenmektedir (79).

2. 3. 3. Hiponatremi:

Oksitosin vazopressine benzer bir yapıya sahiptir ve renal vazopressin reseptörü ile çapraz reaksiyona girebilir. Yüksek dozlarda oksitosin (örneğin 50 milibirim/dakika), büyük miktarlarda (3 litreden fazla) hipotonik çözeltiler (örneğin %5 dekstroz) ile uzun süre (7 saatten fazla) uygulanınca aşırı su tutulması meydana gelebilir ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromuna benzer şekilde şiddetli, semptomatik hiponatremi ile sonuçlanabilir (61).

Şiddetli akut hiponatreminin semptomları arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, karın ağrısı, uyuşukluk, bilinç kaybı, grand mal epilepsi yer alır.

Hiponatreminin düzeltilmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Su alımı kısıtlanmalı, oksitosin veya herhangi bir hipotonik solüsyon veriliyorsa hemen kesilmeli, hasta semptomatik ise hipertonik salin verilmelidir.

2. 3. 4. İndüksiyon başarısızlığı:

En az 24 saat oksitosin uyguladıktan sonra, güvenli ve mümkün olan en kısa sürede membran rüptürü ile düzenli kasılmalar ve servikal değişiklik oluşturamama olarak tanımlanır. Servikal olgunluk derecesiyle yakından ilişkili olmasına rağmen, son zamanlarda etkin farmakolojik preparatlar kullanılması nedeniyle görülme sıklığı epey azalmıştır. Başarısız indüksiyon kararını vermeden önce, yeterli servikal olgunluk ve aktif doğum eyleminin başlaması için gerekli süre tanınmalıdır. Teşhis koyarken servikal olgunlaşma için ayrılan süre dahil edilmez. Ortalama latent faz süresini, indüksiyon amacıyla oksitosin verilmesi ile servikal açılmanın 4 cm olana kadar geçen süre olarak tanımlayan çalışma mevcuttur. Bishop skoru 0-3 arası kadınlarda yaklaşık olarak nullipar ise 16 saat, multipar ise 12 saat olduğu bulunmuştur (80).

2. 3. 5. Uterus rüptürü

Hem annenin hem de fetüste ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması sebebiyle uterus rüptürü, gebelikte en çok korkulan komplikasyonlardan bir tanesidir. Uterus rüptürlerinin çoğu geçirilmiş sezaryen ya da geçirilmiş uterin cerrahi sonrası görülse de nadiren skarsız uterusta da görülebilmektedir. Skarsız uterusun yırtılma ihtimali 1/5700 ile 1/20000 olduğu tahmin edilen nadir bir olaydır (81).

Oksitosin kullanılsa da kullanılmasa da, uterin skar bulunsa da bulunmasa da doğum eylemindeki bir gebede her zaman uterin rüptür akılda tutulmalıdır. Önlemek için obstetrik manevralar dikkatli gerçekleştirilmeli, fundal basınçtan kaçınılmalı, uterotonik ilaçlar akıllı ve dikkatli kullanılmalı, doğum eyleminin durdurulması veya uzun sürmesi durumunda operatif doğum (sezaryen veya yardımlı vajinal doğum) gerçekleştirilmelidir. Grand multiparlarda, geçirilmiş uterin cerrahisi olan kadınlarda, fetal malprezentasyon durumlarında, gerilmiş uterusa oksitosin ile indüksiyon verildiğinde risk yüksektir (82).

2. 3. 6. Neonatal Hiperbilirubinemi

Hiperbilirubinemi, bilirubin üretimindeki artışa veya klirensteki azalmaya ya da her ikisine bağlı olarak artan bilirubin yükünden kaynaklanır. Genellikle sefal hematoma bağlı gelişir, önlenemez riskler arasındadır.

2. 4. YENİDOĞANDA APGAR SKORU

Yenidoğanın ilk değerlendirmesi doğumhanede yapılmalıdır. Değerlendirme yaparken bazı sorular sorulur;

- Yenidoğan 35 haftanın üzerinde mi?
- Yenidoğanın kas tonusu iyi mi?
- Yenidoğan nefes alıyor mu, ağlıyor mu?

Tüm bu soruların cevabı "evet" ise daha fazla müdaheleye gerek kalmaz ve yenidoğan anne yanına verilir. İyi görünen yenidoğanlar anne ile kalmalı, anne bebek bağı desteklenmeli, ten tene temas sağlanmalı ve erken emzirmeye teşvik edilmelidir (83).

Bir ve beşinci dakikalık APGAR Skoru ise, yenidoğan bebeğin doğumdan hemen sonraki durumunu değerlendirmek için evrensel olarak kabul edilmiş bir yöntemdir. 10 puan üzerinden 7 nin altında almak, neonatal mortalite ve morbidite riskini daha çok arttırmaktadır (84).

Tablo 3: Apgar skoru (84).

Parametre	**0 Puan**	**1 Puan**	**2 Puan**
Aktivite/Kas tonusu	Hipotonik	Ekstremite hafif fleksiyonda	Aktif, tam fleksiyon
Kalp atımı	Yok	<100 atım/dk	>100 atım/dk
Yüz buruşturma	Yok	Yüz buruşturma	Ağlama, öksürme
Görünüş	Siyanoze veya soluk	Vücut pembe, ekstremite siyanotik	Tüm vücut pembe
Solunum	Yok	Yüzeyel, iç çekme, cılız ağlama	Kuvvetli ağlama

Yenidoğanların yaklaşık %90'ı 7-9 arasında puan alır ve daha fazla müdahele gerektirmez. Daha düşük puanlara sahip bebekler, daha fazla değerlendirme ve müdaheleye gereksinim duyabilirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yenidoğanların %10'u biraz müdaheleye ihtiyaç duyar ve %1'i doğumda kapsamlı

resüsitatif önlemler gerektirir. Bu nedenle her doğum merkezinde yenidoğan canlandırma konusunda yeterli eğitim almış personel bulundurulmalıdır (85).

2. 5. Yenidoğanda Umblikal Arter Kan Gazı

Fetal asit-baz dengesi çeşitli şekillerde değerlendirilebilir:

- Antepartum perkütan göbek kordon kanı örneklemesi ile
- İntrapartum fetal kafa derisi kan örneklemesi ile
- Doğumdan hemen sonra göbek kordonu kan örneklemesi ile

Fetal asit-baz fizyolojisi yenidoğandakine benzer olsa da, belirgin farklılıklar mevcuttur. Fetal fizyoloji, yenidoğandaki kadar kompansatuar solunum ve renal yanıtlar ile asidemiyi telafi edemez. Böbrekler ve akciğerler, doğum sonrası yaşamda asit-baz dengesinin korunmasında önemli rol oynarlar. Örneğin, doğum sonrası astım, interstisyel akciğer hastalığı veya hipoventilasyon gibi pulmoner bozukluklar solunum asidemisine yol açar. Diyabetik ketoasidoz, renal tübüler asidoz veya ishal metabolik asidemiye yol açar (86).

Uteroplasental hipoperfüzyon, fetüste hem respiratuar hem de metabolik asideminin ana nedenidir (86).

Arteryel pH ve baz açığı fetal asit-baz durumu hakkında en doğru bilgiyi sağladığından ve yenidoğan morbiditesi ile en iyi korelasyona sahip olduğundan umbilikal ven yerine umbilikal arter kanından örnek almak daha iyidir (86). Çünkü umbilikal arter kanı öncelikli olarak fetal metabolizmayı yansıtırken venöz kan öncelikli olarak plasenta fonksiyonlarını yansıtır (87).

Normal umbilikal arter kan pH'ı 7,18-7,38 arasında iken umbilikal ven pH'ı 7,25-7,45 arasındadır (88).

ACOG ve Amerikan Pediatri Akademisi, fetal metabolik anormallikten şüphelenilen herhangi bir doğumdan sonra umbilikal arter kan asit-baz analizi yapılmasını önermektedir (88). Ayrıca aşağıdaki durumlarda da bakılabilir;

- Düşük APGAR Skoru (5. dk 0-3 arası)
- Kategori III fetal kalp hızı paterni
- Güven vermeyen fetal durum için yapılan yardımlı vajinal durum (vakum, forceps)

Kordon kanı analizi, fetüsün doğumda asidotik olup olmadığını gösterir. Solunumsal ve metabolik asidoz ayrımı yapmaya yardım eder. Kord kanında şiddetli asidoz (pH <7.00), intrapartum asfiksi tanısında temel bir kriterdir. Metabolik asidoz olmaması, gözlenen herhangi olumsuz sonucun intrapartum hipoksiye bağlı olmadığının kanıtıdır (89).

3. MATERYAL – METOD

Bu çalışma; Ağustos 2020 – Nisan 2022 tarihleri arasında 23.05.2022 tarihli 2022/026 karar sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde vajinal doğum için takip edilen, 18 – 35 yaş aralığında ve travay sırasında oksitosin indüksiyonu alan gebeler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza 600 gebenin verileri dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Bütün gebelere normal vajinal doğum süreci ve indüksiyon hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır. Veri toplama aşamasına geçmeden önce hastane arşiv kayıtlarının incelenmesi için hastane başhekimliğinden gerekli izinler alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 – 35 yaş arası vajinal doğum sırasında oksitosin indüksiyonu alan tüm gebeler

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 18 yaş altı ve 35 yaş üstü olması
- Ek hastalık öyküsü olması
- Sigara – alkol kullanımı olması
- Herhangi bir sebeple vajinal doğumdan sezaryene geçiş yapılması
- Önceki doğumu sezaryen ile olmuş olması
- Gebelik haftası 37 haftadan düşük ya da 41 hafta + 6 günden büyük olması
- Herhangi bir cerrahi öyküsü olması

Çalışmaya dahil edilmesi planan gebelerin tespiti Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin doğum kayıt defterleri incelenerek ön tespit işlemi yapılmıştır. Tespit işleminin ardından Konya Şehir Hastanesi hastane bilgi yönetim sistemi KEYDATA® programı kullanılarak ve hastane arşiv birimindeki ilgili dosyalar taranmak suretiyle gerekli bilgilere ulaşılmıştır.

Çalışmamızda hem gebelerin hem de bebeklerin verileri kullanılmıştır. Gebelerle ilgili olarak anne yaşı, gravide/parite/abort sayıları, doğum haftası, ek hastalık ve geçirilmiş cerrahi öyküsü, sigara/alkol kullanım öyküsü, doğumun 1. ve 2. evrelerinin süreleri; bebeklerle ilgili olarak ise doğum ağırlığı, bebek cinsiyeti, 1. ve 5. dk Apgar skorları, bebeğin doğduktan sonra yoğun bakım ve resüsitasyon ihtiyacı olup olmadığı ve bebeklerin umblikal kord kan gazı pH değeri verileri toplanmıştır. Kan gazı ölçümleri Radiometer ABL90 Flex ® cihazı ile yapılmıştır.

Merkezimizde doğum indüksiyonu için kullanılan oksitosin dozunun seçimi literatürde de konu ile ilgili farklı uygulamalar olması ve her iki uygulamanın da doğru kabul edilmesi sebebiyle tamamen sorumlu uygulayıcı inisiyatifindedir. Kliniğimizde oksitosin indüksiyon infüzyonu; 500 cc serum fizyolojik içine 5 IU oksitosin koyularak 2 damla/dk hızında başlanıp ihtiyaç doğrultusunda her 15 dk'da 2 damla/dk arttırılarak ya da 500 cc serum fizyolojik içine 10 IU oksitosin koyularak 4 damla/dk hızında başlanıp yine ihtiyaca göre 2 damla/dk arttırılarak uygulanmaktadır. Kaynak kitaplarda düşük doz 0,5 – 2 mU/dk ve yüksek doz 4 – 6 mU/dk olarak belirtildiği için biz de uygulanan infüzyon içindeki ilaç dozunu mU/dk baz alarak hesaplayıp hastaların düşük ya da yüksek doz oksitosin aldığına karar verdik.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analiz için, verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Gruplar arasında anlamlılık testi olarak; nicel verilerin analizinde Student's T testi (bağımsız örneklem T testi), tekrarlayan ölçümlerin analizinde Paired samples T testi (eşleştirilmiş örneklem T testi) ve Chi Square testi kullanılmıştır. İki değişken arasındaki korelasyona bakmak için Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Analizlerde IBM SPSS® 23.0 programı kullanılmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değer kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 600 gebenin yaş ortalaması 25,8±4,9 olarak bulunmuştur. Bu gebelerin %39,3'ünün (n: 236) primipar, %60,7'sinin (n: 364) ise multipar olduğu tespit edilmiştir. Gebelerin ortalama doğum haftalarının ise 276,4±8,9 gün olduğu bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Gebelerin demografik verileri.

	Min.	**Max.**	**Ort.±Std. Sapma**
Yaş	18	40	25,8±4,9
Doğum Haftası (Gün)	253	299	276,4±8,9

Gebelerin hastaneye başvurma sebepleri ve bu sebeplerin dağılımı tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Başvuru sebepleri.

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Ağrı	260	43,3
Su Gelişi	188	31,3
Gün Dolumu	99	16,5
Kanama	24	4
Oligohidramniyoz	15	2,5
Bebek hareketlerinde azalma	14	2,3

Gebelerle ilgili demografik veriler incelendikten sonra yüksek doz ve düşük doz oksitosin indüksiyonu alan gebeler çeşitli parametreler üzerinden karşılaştırılmıştır.

İlk olarak yüksek doz ve düşük doz oksitosin alan gebelerde doğum evrelerinin süreleri karşılaştırılmıştır. Yüksek doz oksitosin alan gebelerde doğumun 1. Evre süresi düşük doz alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulunmuştur (p: 0,002). Ancak doğumun 2. Evre süresine bakıldığında yüksek doz

ve düşük doz alan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,305) (Tablo 3).

Tablo 3: Doğum evrelerinin süresi(dakika) ve doz ilişkisi.

		n	Ort.±Std.	p Değeri *
Evre 1	**Yüksek doz**	300	97,62±54,5	*0,002*
	Düşük doz	300	111,9±57,9	
Evre 2	**Yüksek doz**	300	12,1±13,6	0,305
	Düşük doz	300	13,3±14,6	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Ayrıca gebeler primipar ve multipar olarak ayrılarak indüksiyon dozu ile doğum evrelerinin süre ilişkisi tekrar değerlendirilmiştir. Hem primiparlarda hem de multiparlarda yüksek doz ve düşük doz indüksiyon alan gebeler karşılaştırıldığında 1. Evre ve 2. Evre sürelerinin hiçbirinde doz ile ilgili anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 4 ve 5). p değerleri sırasıyla p: 0,150, p:0,797, p:0,061 ve p:0,371 olarak bulunmuştur.

Tablo 4: Primiparlarda doğum evresi ve doz ilişkisi.

		n	Ort.±Std.	p Değeri *
Evre 1	**Yüksek doz**	100	119,8±50,1	0,150
	Düşük doz	136	130,2±60,3	
Evre 2	**Yüksek doz**	100	17,7±18,8	0,797
	Düşük doz	136	17,1±18,7	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 5: Multiparlarda doğum evresi süresi(dakika) ve doz ilişkisi.

		n	Ort.±Std.	p Değeri *
Evre 1	**Yüksek doz**	200	86,5±53,4	0,061
	Düşük doz	164	96,9±51,4	
Evre 2	**Yüksek doz**	200	9,3±8,8	0,371
	Düşük doz	164	10,2±9,1	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Doğum süresi 1. Evre ve 2. Evre olarak ayrılmayıp doğum eyleminin başlangıcından doğum gerçekleşene kadar olan süre değerlendirildiğinde ise toplam doğum süresi yüksek doz oksitosin infüzyonu alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulundu (p:0,001) (Tablo 6).

Tablo 6: İndüksiyon dozu ve doğum süresinin(dakika) değerlendirmesi.

	N	Ort.±Std.	p Değeri *
Yüksek doz	300	109,2±58,3	*0,001*
Düşük doz	300	125,7±62,9	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Bizim bu çalışmayı yapma amaçlarımızdan biri de oksitosin doz rejimlerinin bebek üzerinde etkilerinin olup olmadığını değerlendirmektir. Bu sebeple yüksek doz ve düşük doz oksitosin alan gebelerin bebeklerinde de çeşitli parametreler karşılaştırılmak suretiyle doz farkının bebek üzerindeki olası etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Doğumu gerçekleşen 600 canlı bebeğin %50,3'ü (n:302) kız, %49,7'si (n:298) erkek olarak dünyaya gelmiştir. Bu bebekler; anneleri yüksek doz oksitosin indüksiyonu almış olanlar ve anneleri düşük doz oksitosin indüksiyonu almış olanlar olarak ayrıldıktan sonra bebeklerin doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dk Apgar skorları, doğumdan hemen sonra alınan kord kan gazı pH'sı, resüsitasyon ihtiyacı olması ve yoğun bakım ihtiyacı olması açısından değerlendirilmiştir.

Değerlendirmeye alınan parametrelerin hiçbirinde yüksek doz indüksiyon alan gebelerin bebekleri ile düşük doz indüksiyon alan gebelerin bebekleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 7-12). p değerleri parametre sıralamasına uyularak p:0,331, p:0,171, p:0,144, p:0,894, p:0,157 ve p:0,161 olarak bulunmuştur.

Bu parametrelerden resüsitasyon ihtiyacı ve yoğun bakım destek ihtiyacı istatistiksel analiz programına 0:yok, 1:var şeklinde tanımlandığı için bu verilerin karşılaştırmasında bir ortalama karşılaştırma testi olan bağımsız örneklerde t testi kullanılması doğru değildir. Bu sebeple bu parametrelerin karşılaştırmasında çapraz tabloların karşılaştırmasını yapan Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan gebelerin bebeklerinden sadece yüksek doz indüksiyona maruz kalan 2 bebekte doğum sonrası resüsitasyon ihtiyacı oluşmuştur. Her ne kadar annesi düşük doz indüksiyon alan bebeklerde hiç resüsitasyon ihtiyacı gelişmese de resüsitasyon ihtiyacı gösteren bebek sayısı 600 vakada sadece 2 olduğu için istatistiksel sonuç anlamsız bulunmuştur. Ayrıca bu durum klinik olarak da anlamsızdır.

Resüsitasyon ihtiyacına benzer şekilde yoğun bakım desteği gereksinimi de 600 bebekten sadece 13 tanesinde gözlemlenmiştir. Bu bebeklerden 9 tanesinin annesinin yüksek doz oksitosin indüksiyonu aldığı, 4 tanesinin annesinin ise düşük doz oksitosin indüksiyonu aldığı tespit edilmiştir. İstatistiksel analizde ise resüsitasyon ihtiyacındakine benzer şekilde indüksiyon doz rejimi ile yoğun bakım desteği gereksinimi arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Tablo 7: İndüksiyon dozu ve doğum ağırlığı değerlendirmesi.

	N	**Ort.±Std.**	**p Değeri ***
Yüksek doz	300	3317,7±369,1	0,331
Düşük doz	300	3287,2±399,9	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 8: İndüksiyon dozu ve 1. dk Apgar skoru değerlendirmesi.

	N	Ort.±Std.	p Değeri *
Yüksek doz	300	8,7±0,8	0,171
Düşük doz	300	8,8±0,5	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 9: İndüksiyon dozu ve 5. dk Apgar skoru değerlendirmesi.

	N	Ort.±Std.	p Değeri *
Yüksek doz	300	9,7±0,5	0,144
Düşük doz	300	9,8±0,4	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 10: İndüksiyon dozu ve kord kan gazı pH değerlendirmesi.

	N	Ort.±Std.	p Değeri *
Yüksek doz	300	7,31±0,07	0,894
Düşük doz	300	7,31±0,07	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 11: İndüksiyon dozu ve resüsitasyon ihtiyacı değerlendirmesi.

	Resüsitasyon İhtiyacı		**p Değeri***
İndüksiyon dozu	**Var (n)**	**Yok (n)**	
Yüksek	2	298	0,157
Düşük	0	300	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 12: İndüksiyon dozu ve yoğun bakım desteği gereksinimi değerlendirmesi.

	Yoğun Bakım Gereksinimi		**p Değeri***
İndüksiyon dozu	**Var (n)**	**Yok (n)**	
Yüksek	9	291	0,161
Düşük	4	296	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Çalışmamızdaki temel amaç, oksitosin indüksiyon rejimlerindeki farklı doz uygulamalarının etkilerini değerlendirmek olsa da biz yeni doğanlarda cinsiyet ile resüsitasyon ihtiyacı ve yoğun bakım gereksinimi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek istedik. Bu amaçla çalışmamıza dahil edilen 600 bebek üzerinde yaptığımız analiz sonucunda bebeklerin cinsiyeti ile ne resüsitasyon ihtiyacı arasında ne de yoğun bakım gereksinimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Cinsiyet ile resüsitasyon ve yoğun bakım gereksinimi.

	Resüsitasyon İhtiyacı		**p Değeri***
Cinsiyet	**Var (n)**	**Yok (n)**	
Kız	1	301	0,992
Erkek	1	297	
	Yoğun Bakım Gereksinimi		**p Değeri***
Cinsiyet	**Var (n)**	**Yok (n)**	
Kız	6	296	0,761
Erkek	7	291	

*: p<0,05 anlamlı kabul edilmektedir.

Çalışmamızın birincil amacı olmasa da gebeleri primipar ve multipar diye iki gruba ayırarak her grubun kendi içinde doz rejimi ile neonatal etkilerini karşılaştıran subgrup analizi yaptık. Primipar olan grupta (n:250) yüksek doz ve düşük doz oksitosin rejimleri arasında 1. dk Apgar skoru, 5. dk Apgar skoru, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ve umblikal kord kanı pH'ı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. p Değerleri sırasıyla; 0,311, 0,658, 0,665, 0,464, 0,324 olarak bulunmuştur. Multipar olan grupta da (n:350) primiparlara benzer şekilde yüksek doz ve düşük doz oksitosin rejimleri arasında 1. dk Apgar skoru, 5. dk Apgar skoru, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ve umblikal kord kanı pH'ı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. p Değerleri sırasıyla; 0,573, 0,924, 0,247, 0,400, 0,957 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Uzamış doğum eylemi hem maternal hem de perinatal morbidite ve mortalite için önemli bir sebeptir. Anormal fetal prezentasyon, uygunsuz pelvik yapı, zayıf uterin kontraksiyonlar ve maternal yumuşak doku anomalileri uzamış doğum eylemine sebebiyet verebilir (90). Uzamış ya da gecikmiş doğum eyleminin sebebi zayıf uterin kontraksiyonlar olduğunda sıklıkla doğum indüksiyonu işlemi uygulanmaktadır. Bu işlem kendiliğinden başlayan doğum eylemi sonrası uterin kasılmaların süresini, sıklığını ve yoğunluğunu arttırma esasına dayanır. İntravenöz oksitosin infüzyonu ve amniyotomi doğum indüksiyonu için sıklıkla kullanılan geleneksel yöntemlerdir (91).

Oksitosinle doğum indüksiyonunun baş ağrısı, bulantı – kusma, kardiyak disritmi gibi çeşitli maternal yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca uterin hiperstimülasyona sekonder fetal kan akımında azalma, fetal distres, neonatal hiponatremi, neonatal asfiksi ve neonatal ölüm gibi bebeği ilgilendiren yan etkileri de bulunmaktadır (92). Doğum indüksiyonunda optimal oksitosin dozu ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Yüksek doz oksitosin uterin hipertonisite, uterin rüptür ve fetal hipoksi gibi durumlara sebebiyet verebilirken düşük doz oksitosin ise gecikmiş doğum eylemi yönetiminde yetersiz kalabilir (93).

Literatürde Parashi S, Satin A.J, Mori R, Wei S.Q ve arkadaşlarının ayrı ayrı düşük doz ve yüksek doz oksitosin uygulamaları ile ilgili yaptıkları çalışmalar, daha çok maternal etkileri değerlendirmek üzerine kurulmuştur (36, 55, 93, 94). Oysa oksitosin doz rejimlerinin fetüs üzerine olan etkileri hakkında fazla çalışma yoktur (95).

Biz de bu sebeple doğum indüksiyonunda kullanılan oksitosin rejimlerinin neonatal etkilerini değerlendirmek istedik. Retrospektif olarak dizayn ettiğimiz çalışmamızda neonatal iyilik halinin belirlenmesinde literatürdeki veriler ışığında (95, 96, 97) 1. dk Apgar skoru, 5. dk Apgar skoru, kord kanından alınan kan gazı pH'ı, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi parametreleri kullanıldı.

Çalışmamızda yüksek doz ve düşük doz rejimleri arasında 1. dk Apgar skoru, 5. dk Apgar skoru, kord kan gazı pH'ı, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ve yenidoğan

yoğun bakım gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Selin ve ark. düşük doz ve yüksek doz oksitosin rejimlerinin sezaryen ile doğuma etkisini araştırdığı, 1295 gebenin katılımı ile yapılan randomize kontrollü çalışmasında sekonder bulgu olarak 5. dk Apgar skorunun 7'den küçük olması ve 4'ten küçük olması, metabolik asidoz, yenidoğan YBÜ ihtiyacı ve YBÜ'de kalış sürelerinin doz rejimi ile anlamlı ilişkisi olmadığını bulmuşlardır. Selin ve ark. bulduğu bu sonuçlar bizim çalışmamızı destekler nitelik taşımaktadır. Ayrıca bizim çalışmamıza ek olarak fetüs açısından fetal distres gelişimi, patolojik kardiyotokografi ve amniyotik mayide koyu mekonyum varlığını da değerlendirmişler; bu parametrelerin de doz rejimleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (97). Benzer şekilde Wei ve ark. yaptığı 10 randomize kontrollü çalışmanın derlemesinin yapıldığı bir meta-analiz çalışmasında yüksek doz ve düşük doz grupları arasında fetal kalp hızı anomalisi, fetal distres, neonatal morbidite indikatörleri (omuz distozisi, koryoamniyonit, intrapartum mekonyum varlığı, mekonyum aspirasyonu, 5. dk Apgar skoru<7, umblikal arter pH<7.10, yenidoğan YBÜ gereksinimi) ya da perinatal mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (94). Aboshama ve ark. yaptığı bir sistematik randomize kontrollü çalışma derlemesinde (8 RCT, 3154 gebe) ise neonatal açıdan sadece yenidoğan YBÜ gereksinimi, perinatal ve neonatal mortalite değerlendirilmiş. Yaptıkları meta-analiz sonucunda ise doz rejimleri arasında değerlendirdikleri neonatal parametreler açısından anlamlı bir fark bulamadıklarını ifade etmişlerdir (96). Budden ve ark. 9 randomize kontrollü çalışma, 2391 katılımcı üzerine yaptığı bir Cochrane analizinde de diğer çalışmaları ve bizim çalışmamızı destekler şekilde odz rejimleri arasında 5. dk Apgar skoru 7'nin altında olması, ciddi neonatal morbidite ve mortalite, perinatal mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (98). Yine Selin ve ark. oksitosin doz rejimlerinin doğum deneyimine etkisini araştıran bir randomize kontrollü çalışmasının sekonder sonuçları olarak doz rejimleri ile Apgar skoru, doğum ağırlığı ve yeni doğan YBÜ ihtiyacının ilişkisini anlamsız bulmuşlardır (99). Literatürde bizim bulgularımızı destekler nitelikte çeşitli kanıt düzeyine sahip çalışmalar olmasının yanında Tesemma ve ark. yakın zamanda yaptığı çok merkezli karşılaştırmalı bir çalışmada (216 gebe) ise yüksek doz oksitosin indüksiyonu alan gebelerin bebeklerinde güven

vermeyen fetal kalp hızı paterni (konservatif tedaviye cevap vermeyen kategori II veya kategori III fetal kalp hızı paterni) ve istenmeyen neonatal sonuçların (1. dk Apgar <5 ya da 5.dk Apgar <7, mekonyumlu doğum, oksijen desteği ya da entübasyon gereksinimi, yenidoğan YBÜ gereksinimi, neonatal sepsis, erken neonatal ölüm) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görüldüğü bildirilmiş. Ayrıca yüksek doz oksitosin rejiminde düşük doza oranla bu istenmeyen etkilerin 2,5 kat daha fazla görüldüğünü de bildirmişlerdir (95). Diğer yandan Neerukonda ve ark. yaptığı prospektif randomize bir çalışmada yüksek doz oksitosin indüksiyonu alan grupta yeni doğan YBÜ ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu vurgulanmıştır (100).

Çalışmamızın sekonder bir sonucu olarak indüksiyon doz rejimleri ile doğum eylemi süreleri değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda doğum eylemi sürecini 1. Evre ve 2. Evre olarak değerlendirdik. Yaptığımız değerlendirme sonucunda yüksek doz oksitosin rejimi uygulanan gebe grubunda doğum eyleminin 1. Evresinin düşük doz oksitosin rejimi uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğunu gördük. Ancak doğumun 2. Evre süresi ile doz rejimleri arasında böyle bir ilişkiye rastlamadık. Kliniğimizde uygulanan doğum indüksiyonu protokolünde bebeğin doğumundan hemen sonra oksitosin infüzyonu durdurulduğu için doğumun 3. Evresi olan plasentanın doğumu çalışmamızdaki süreler içine dahil edilmemiştir. Geçmiş çalışmaları incelediğimizde Erdoğan ve ark. doz rejimlerini karşılaştırdıkları bir çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak doğum eylemi sürecine plesentanın doğumunu da ekleyerek toplamda 3 evrede incelemişler ve doz rejimleri arasında 1. Evre, 2. Evre ve 3. Evre süreleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulamamışlardır. Ancak Erdoğan ve ark. tarafından yapılan bu çalışma sadece multipar gebeleri içermektedir (101). Sonuçlarımızdaki farklılığın sebebinin bizim çalışmamızda hem multipar hem primipar gebeler olduğunu düşünmekteyiz. Biz de çalışmamıza dahil olan gebeleri primipar ve multipar olarak ayırıp doğum sürelerini değerlendirdiğimizde ne primipar grupta ne de multipar grupta doz rejimleri arasında doğum eyleminin 1. ve 2. Evre süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Diğer yandan yüksek doz ve düşük doz oksitosin rejimlerinin etkilerini karşılaştıran çalışmaların büyük çoğunluğu doğum eylemi süresini evrelere

ayırmamış; doğum eyleminin başlangıcından fetüsün doğumuna kadar olan süreyi (1. Evre + 2. Evre) değerlendirmişlerdir. Bu sebeple biz de toplam süreyi hesaplayarak doz rejimleri açısından karşılaştırma yaptık. Yaptığımız değerlendirme neticesinde toplam doğum süresinin yüksek doz oksitosin indüksiyonu alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğunu gördük. Konu ile ilgili literatürde birbirinden farklı sonuçlara rastlamak mümkündür. Çalışmaların büyük bir kısmında bizim çalışmamızı destekler şekilde yüksek doz oksitosin indüksiyonu alan gebelerde doğum eylemi süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur (55, 94, 96, 97). Budden ve ark. 2391 katılımcı üzerine yaptığı meta-analiz çalışmasında ise yüksek doz oksitosin rejimi ile düşük doz oksitosin rejimi arasında doğum eylemi süresinin istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı belirtilmektedir (98). Çoğu çalışmanın aksine Prichard ve ark. düşük doz oksitosin indüksiyonu alan gebe grubunda doğum süresinin daha kısa olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışma sadece primipar gebe grubunda yapılan bir çalışmadır. Prichard ve ark. bu farklılığın muhtemel sebebini, in vitro ortamda primipar uterus yüksek doz oksitosine maruz bırakıldığında oksitosin reseptörlerinin down-regüle olduğunun görülmesi ile açıklamışlardır (102).

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Diğer çalışmalardan faklı olarak çalışmamızın primer amacının neonatal etkileri değerlendirmek olması sebebiyle postpartum hemoraji, uterin hiperstimülasyon, uterin taşisistol gibi durumlar değerlendirilmemiştir. Ayrıca sadece spontan vajinal yolla doğum yapan gebeler çalışmaya alındığı için doz rejimleri arasında sezaryene gitme oranı ya da yardımlı/enstrümental vajinal doğum (merkezimizde çok kısıtlı sayıdadır) oranı da değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışmalar incelendiğinde bu konularda farklı sonuçlara varıldığı görülmektedir. Daha önce yapılmış olan geniş kapsamlı çalışmalar incelendiğinde; Wei ve ark. doğum indüksiyonunda oksitosin doz rejimlerini karşılaştırdıkları bir sistematik derlemede yüksek doz oksitosin indüksiyonu alan grupta sezaryenle doğum riskinin orta derecede düştüğü, spontan vajinal doğumun anlamlı şekilde arttığı, hiperstimülasyon riskinin anlamlı şekilde arttığı; postpartum hemoraji, maternal kan transfüzyonu, koryoamniyonit, uterin rüptür ve uterin atoni durumlarında ise farklılık olmadığı belirtilmiştir (94).

Aboshama ve ark. doz rejimlerini karşılaştıran meta-analiz çalışmasında ise yüksek doz oksitosin alan gebelerde spontan vajinal doğum oranının, uterin hiperstimülasyon ve uterin taşisistolinin anlamlı şekilde daha fazla görüldüğünü; doz rejimleri arasında sezaryen doğum oranı, enstrümantel doğum oranı ve postpartum hemoraji açısından anlamlı fark olmadığını vurgulamışlardır (96).

Budden ve ark. tarafından yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında ise yüksek doz oksitosin indüksiyonu ile sadece uterin hiperstimülasyon arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş; sezaryen doğum oranı, ciddi maternal morbidite yada mortalite, uterin rüptür, epidural analjezi ihtiyacı, enstrümental doğum, postpartum hemoraji ve endometrit açısından doz rejimleri arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (98).

Diğer çalışmalardan farklı olarak Prichard ve ark. ortalama kan kaybının her iki doz rejimi grubunda da eşit olduğunu, ancak masif postpartum hemorajinin (≥1000 ml) düşük doz oksitosin alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğunu vurgulamışlardır (102).

Her ne kadar farklı kapsamlı bile olsalar, yapılan çalışmalar değişik parametreler için değişik sonuçlar verebilmesine rağmen uterin hiperstimülasyon ve taşisistolinin yüksek doz oksitosin alan grupta daha fazla olduğu; ancak bu hiperstimülasyon ya da taşisitoliye anormal fetal kalp hızının ya da fetal distresin eşlik etmediği konusunda fikir birliği içindeler. (55, 93-99). Diğer yandan Patka ve ark. derlemelerinde anormal fetal kalp hızı değişikliği ya da fetal distres olmaksızın yüksek doz oksitosin indüksiyonu alan grupta uterin hiperstimülasyona bağlı oksitosin infüzyonuna ara verilmesinin daha sık olduğunu belirtirlerken (103), Selin ve ark. ise şüpheli ya da patolojik fetal kalp hızı paterninin eşlik ettiği uterin hiperstimülasyon sebebiyle oksitosin infüzyonuna ara verilmesi durumunun yüksek doz oksitosin indüksiyonu alan grupta daha sık görüldüğünü vurgulamışlardır (99).

Çalışmamızda hem primipar hem de multipar gebeler olduğu için doz rejimlerinin neonatal sonuçlara olan etkisini güçlendirmek adına subgrup analizi yaptık. Yaptığımız değerlendirme sonucunda ne primipar olan grupta ne de multipar olan grupta doz rejimleri arasında, 1. dk Apgar skoru, 5. dk Apgar skoru, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ve umblikal kord kanı pH'ı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Erdoğan ve ark.

sadece multipar gebelerde yapmış oldukları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde 1. ve 5. dk Apgar skorları ve umblikal kord kanı pH'ında doz rejimleri arasında istatistiksel fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak Erdoğan ve ark. neonatal resüsitasyon ihtiyacı olması ve neonatal YBÜ ihtiyacı olması durumunu değerlendirmemişlerdir (101). Prichard ve ark. ise sadece primipar gebeler üzerine yaptıkları doz karşılaştırma çalışmasında 5. dk Apgar skoru ve yenidoğan YBÜ ihtiyaçları açısından yüksek doz ile düşük doz alan grup arasında fark olmadığını bulmuşlardır. Ancak umblikal kord kanı pH'ı ve 1. dk Apgar skoru değerlendirmemişlerdir (102).

6. SONUÇ

Doğum eyleminin indüksiyonu en sık obstetrik müdahalelerden biridir. Dünyada da genel kabul olarak farmakolojik indüksiyonda en sık kullanılan ajan oksitosindir. Oksitosin ile doğum indüksiyon dozu kaynaklarda yüksek doz ve düşük doz olarak tanımlansa da optimal doz ile ilgili net bir bilgiye rastlamak mümkün değildir. Doz rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda mutlak kontrendike durumlarla karşılaşılmadığı için çalışmaların sonucu basit bir öneriden ileri gidememiştir. Dahası konu ile ilgili kapsamlı çalışmalar iki doz rejiminden birini seçme tercihini tamamen klinisyene bırakmıştır. Bizim çalışmamızda da neonatal komplikasyonlar açısından fark bulunamamış olup sadece yüksek doz oksitosin indüksiyonunda doğum süresinin kısaldığı bulunmuştur. Bu sebeple bizim çalışmamızın sonucunda da yüksek ya da düşük doz kullanımı için birbirlerine üstünlükleri açısından bir öneri sunamamaktayız.

Yaptığımız çalışmanın çeşitli güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz gebe grubunda doğum evrelerinin süreleri arasındaki farklılığa bağlı olarak standart sapmanın yüksek olması, randomize kontrollü bir çalışma olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Merkezimizin Konya'nın doğum sayısı en fazla olan hastanesi olması, bu sebeple çalışmaya yeteri miktarda hasta dahil edebilmemiz, farklı etnik kökenli hastaları çalışmaya dahil edebiliyor olmamız ise çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirilebilir. Doz rejimleri ile neonatal sonuçların nadir çalışılması çalışmamızı kıyaslayabilmek adına negatif anlamda etki ederken sonuçlarımızın literatüre sağlayacağı katkının yüksek olabilmesi bağlamında pozitif olarak değerlendirilebilir. Bütün bu sebeplerle çalışmamızın, yapılacak çalışmalara ve literatüre ciddi katkıları olacağı kanaatindeyiz. Konu ile ilgili obstetrik pratiği değiştirebilecek derecede sonuçlara ulaşabilecek çok merkezli, geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Beebe L. A, William F. R, Beaty C. M, Eberly K. L, Stanley J. R, Rayburn L. A. Indications for Labor Induction: Differences between University and Community Hospitals, J. Reprod Med. 2000;45(6):469-75.

2. Coonrod D. V, Bay R. C, Kishi G. Y. The epidemiology of labor induction: Arizona, 1997. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(4):780-2.

3. Hamilton B. E, Martin J. A, Sutton P. D. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Births: preliminary data for 2002. Natl Vital Stat Rep. 2003;51(11):1-20.

4. Williams Obstetrik 25. Baskı, 21-26. Bölüm Güneş Tıp Kitabevi 2020.

5. Martin J. A, Hamilton B. E, Osterman M. J, et al. Births: final data for 2015. Natl Vital Stat Rep 2017;66(1):1.

6. Taylor S. J, Armour C. L. Consumer preference for dinoprostone vaginal gel using stated preference discrete choice modelling. Pharmaeconomics. 2003;21(10):721-35.

7. Keirse MJNC, ACA van Oppen: Preparing the cervix for induction of labor. In: Chalmers I, M Enkin, MJNC Keirse: Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford University Press, Oxford 1989.

8. Saugstad O. D. Oxidative stress in the newborn- a 30 years perspective. Biol Neonate 2005;88(3):228-236.

9. Simkin P. Pain, suffering, and trauma in labor and prevention of subsequent posttraumatic stress disorder. The Journal of perinatal education, 2011;20(3):166-176.

10. UNICEF. The State of the World's Children 2016: A fair chance for every child. Published 2016.

11. World Health Organization. Care in Normal Birth, A practical guide, Safe Motherhood, Genevra, 1996.

12. Cunningham F. G, Leveno K. J, Bloom S. L, Spong C. Y, Sheffield J. S.Williams Obstetrik, 25. Baskı ,Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2020:400-440.

13. Word R. A, Li X. H, Hnat M, et al: Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. Semin Reprod Med 2007;25(1):69-79.

14. Myers K. M, Feltovich H, Mazza E, et al: The mechanical role of the cervix in pregnancy. J Biomech. 2015;48(9):1511-23.

15. Casey M. L, Mac Donald P. C. Human parturition: Distinction between the initiation of parturition and the onset of labor. Semin Reprod Med. 1993;11(3):272-84.

16. Friedman E. A. Primigravid labor; a graphicostatistical analysis. Obstet Gynecol. 1955;6(6):567–89.

17. Friedman E. A. Labor in multiparas; a graphicostatistical analysis. Obstet Gynecol. 1956;8(6):691–703.

18. Stull J. T, Lin P. J, Krueger J. K, et al. Myosin light chain kinase: functional domains and structural motifs. Acta Physiol Scand. 1998;164(4):471-82.

19. Ying L, Becard M, Lyell D, et al. The transient receptor potential vanilloid 4 channel modulates uterine tone during pregnancy. Sci Transl Med. 2015;7(319):319ra204.

20. Norwitz E. R, Bonney E. A, Snegovskikh V. V, et al. Molecular regulation of parturition: the role of the decidual clock. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(11):a023143.

21. Yoshida K, Jiang H, Kim M, et al. Quantitative evaluation of collagen crosslinks and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy. PLoS One 2014;9(11):e112391.

22. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model.Reproduction. 2012;143(4):429-38.

23. Garfield R. E, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility, Semin in Perinatol. 1995;19(1):41-45.

24. Sehringer B, Schäfer W. R, Wetzka B, et al. Formation of proinflammatory cytokines in human term myometrium is stimulated by lipopolysaccharide but not by corticotropin-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4859-65.

25. Rhoades J. S, Stout M. J, Woolfolk C, Tuuli M. G, Macones G. A, Cahill A. G. Normal Cervical Effacement in Term Labor. Am J Perinatol. 2019;36(1):34-38.

26. La Verde M, Riemma G, Torella M, et al. Impact of Braxton-Hicks contractions on fetal wellbeing; a prospective analysis through computerised cardiotocography. J Obstet Gynaecol. 2021;14:1-5.

27. Kulhan N. G, Kulhan M. Labor induction in term nulliparous women with premature rupture of membranes: oxytocin versus dinoprostone. Arch Med Sci. 2019;15(4):896-901.

28. Spong C. Y, Berghella V, Wenstrom K. D, Mercer B. M, Saade G. R. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1181-93.

29. Zhang J, Landy H. J, Branch D. W, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. Obstet Gynecol. 2010;116(6):1281-87.

30. Zhao L, Lin Y, Jiang T. T, et al. Vaginal delivery among women who underwent labor induction with vaginal dinoprostone (PGE2) insert: a retrospective study of 1656 women in China. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(10):1721-27.

31. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor. Obstet Gynecol. 2003;102(6):1445-54.

32. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2014;123(3):693-711.

33. Herman A, Zimerman A, Arieli S, et al. Down-up sequential separation of the placenta. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19(3):278-81.

34. Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. Fundal pressure versus controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2007;17;(4):CD005462.

35. Milroy T, Frayne J. Postnatal care: The general practitioner visit. Aust J Gen Pract. 2022;51(3):105-10.

36. Parashi S, Bonabi N. B, Rashidi A. Re: Oxytocin induction of labour: a comparison of two protocols, Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2005;45(6):540.

37. Stein J. L, Bardeguez A. D, Verma U. L, Tegani N. Nipple stimulation for labor augmentation. J Reprod Med. 1990;35(7):710-14.

38. Bıshop E. H. Pelvic Scoring For Electıve Inductıon. Obtstet Gynecol 1964;24:266-8.

39. Rodney E. K, Richards D. S. Preinduction Cervial Assessment Clinical Obstetrics And Gynecology 2000;43(3):440-6.

40. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD000451.

41. Howarth G. R, Botha D. J. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD003250.

42. Locatelli A, Regalia A. L, Patregnani C, et al. Prognostic value of change in amniotic fluid color during labor. Fetal Diagn Ther 2005; 20(1):5-9.

43. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002862.

44. Yang F, Huang S, Long Y, Huang L. Double-balloon versus single-balloon catheter for cervical ripening and labor induction: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res 2018; 44:27-34.

45. Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. Clin Obstet Gynecol 2006; 49:642-57.

46. Levy R, Ferber A, Ben-Arie A, et al. A randomised comparison of early versus late amniotomy following cervical ripening with a Foley catheter. BJOG 2002; 109:168-72.

47. Perry K.G J.R, Larmon J. E, May W. L, Robinette L. G, Martin R. W. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. Am J Obstet Gynecol. 1998. 178(6):1333-40.

48. Atad J, Hallak M, Ben-David Y, Auslender R, Abramovici H. Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(1):29-32.

49. Buccellato C. A, Stika C. S, Frederiksen M. C. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(5):1039-44.

50. Glison G. J, Russell D. J, Izquierdo L. A, et al. A prospective randomized evaluation of a hygroscopic cervical dilator, Dilapan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:145-9.

51. Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam S. S. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. J Obstet Gynaecol Res. 1997;23(2):171-7.

52. Theobald G. W, Graham A, Campbell J. The use of posterior pituitary extracts in 61 physiological amounts in obstetrics. Br Med J. 1948;(2):123-125.

53. Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin with a proposal for the structure of oxytocin. J Biol Chem. 1953;205(2):949-57.

54. Seitchik J, Amico J, Robinson A. G, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. Am J Obstet Gynecol. 1984;150(3):225-8.

55. Satin A. J, Leveno K. J, Sherman M. L, Brewster D. S, Cunningham F. G. High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. Obstet Gynecol. 1992;80(1):111-6.

56. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114:386. Reaffirmed 2020.

57. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. Obstet Gynecol 2013; 121:911. Reaffirmed 2017.

58. Clark S. L, Miller D. D, Belfort M. A, et al. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. Am J Obstet Gynecol 2009;200(2):156.e1-4.

59. Smith J. G, Merrill D. C. Oxytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol 2006; 49(3):594-608.

60. Butwick A. J, Coleman L, Cohen S. E, et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. Br J Anaesth 2010; 104(3):338-43.

61. Whalley P. J, Pritchard J.A. Oxytocin and water intoxication. JAMA. 1963; 186:601-3.

62. Lowe N. K. The natüre of labor pain. Am j Obstet Gynecol 2002; 186(5):16-24.

63. Charbit B, Funck-Brentano C, Samain E, et al. QT interval prolongation after oxytocin bolus during surgical induced abortion. Clin Pharmacol Ther 2004; 76(4):359-64.

64. Levine L. D, Bogner H. R, Hirshberg A, et al. Term induction of labor and subsequent preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2014; 210(4):354.e1-354.e8.

65. Pant D, Vohra V. K, Pandey SS, Sood J. Pulseless electrical activity during caesarean delivery under spinal anaesthesia: a case report of severe anaphylactic reaction to Syntocinon. Int J Obstet Anesthb2009; 18(1):85-8.

66. Lonfelt N. N, Verhulst F. C, Strandberg-Larsen K, et al. Assessing risk of neurodevelopmental disorders after birth with oxytocin: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2019; 49(6):881-890.

67. Hayes E. J, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(6):622.e1-7.

68. Jiang D, Yang Y, Zhang X, Nie X. Continued versus discontinued oxytocin after the active phase of labor: an updated systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022; 17(5):e0267461.

69. Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young R. C. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(2):497-502.

70. Sanchez-Ramos L, Hsieh E. Pharmacological methods for cervical ripening and labor induction. Current Women‟s Health Reports 2003;3:55- 60.

71. Walsh S. Prostaglandins in Pregnancy. Glob. Libr. Women's med. 2011 (ISSN:1756-2228).

72. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114:386-397. Reaffirmed 2020.

73. Rugarn O, Tipping D, Powers B, Wing D. A. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. BJOG. 2017;124(5):796-803.

74. Kerr R. S, Kumar N, Williams M. J, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst rev 2021; 6:CD014484.

75. Khan R. U, El-Refaey H, Sharma S, et al. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. Obstet Gynecol 2004; 103(5):866-70.

76. Witter F. R, Rocco L. E, Johnson T. R. A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(3):830-4.

77. Ghosh A, Lattey K. R, Kelly A. J. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2016;12(12):CD002962.

78. Neilson J. P. Mifepristone for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002865.

79. Butwick A. J, Coleman L, Cohen S. E, et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. Br J Anasth 2010; 104(3):338-43.

80. Mainprize T, Nimrod C, Dodd G, Persaud D. Clinical utility of multiple dose administration of prostaglandin E2 gel. Am J Obstet Gynecol 1987; 156(2):341 -3.

81. Dow M, Wax J. R, Pinette M. G, et al. Third-trimester uterine rupture without previous cesarean: a case series and review of the literatüre. Am J Perinatol 2009; 26(10):739-44.

82. Crane J. M, Young D. C, Butt K. D, Bennett KA, Hutchens D. Excessive uterine activity accompanying induced labor. Obstet Gynecol. 2001;97(6):926-31.

83. Feldman-Winter L, Goldsmith J. P, Committee On Fetus And Newborn, Task Force On Sudden Infant Death Syndrome. Safe Sleep and Skin-to-Skin care in the Neonatal Period for Healthy Term Newborns. Pediatrics 2016; 138. Reaffirmed 2022.

84. Razan N, Cnattingius S, Joseph K. S. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. BMJ 2019; 365: I1656

85. Aziz K, Lee H. C, Escobedo M. B, et al. 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Peediatrics 2020.

86. Nageotte M. P. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy&Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice, 7th ed, Creasy, Resnik, Iams, Lockwood, Moore, Greene (Eds), Saunders, Philadelphia 2013. P.488.

87. Cantu J, Szychowski J. M, Li X, et al. Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters. Obstet Gynecol 2014; 124:926-32.

88. Yeomans E. R, Hauth J. C, Gilstrap L. C 3rd, Strickland D. M. Umbilical cord pH, PCO2, and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:798-800.

89. American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Academiy of Pediatrics (AAP). Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, Second Edition. ACOG; Washington, DC 2014. Reaffirmed 2020.

90. Karaçam Z, Walsh D, Bugg G. J. Evolving understanding and treatment of labour dystocia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;182:123-7.

91. Kernberg A, Caughey A. B. Augmentation of labor: A review of oxytocin augmentation and active management of labor. Obstet Gynecol Clin N Am. 2017;44:593-600.

92. Burguet A, Rousseau A. Oxytocin administration during spontaneous labor: Guidelines for clinical practice. Chapter 6: Fetal, neonatal and pediatric risks and advers effects of usingoxytocin augmentation during spontaneous labor. JGynecol Obstet Hum Reprod. 2017; 46:523-30.

93. Mori R, Tokumasu H, Pledge D, Kenyon S. High dose versus low dose oxytocin for augmentation of delayed labor. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD007201.

94. Wei, S.Q., Luo, Z.C., Qi, H.P., Xu, H., Fraser, W.D.. High-dose Versus Low-dose Oxytocin for Labor Augmentation: A Systematic Review. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(4):296–304.

95. Tesemma MG, Sori DA, Gemeda DH. Perinatal outcomes of high dose versus low dose oxytocin regimen used for labor induction and factors associated with adverse perinatal outcome in four hospitals of Ethiopia: a multicenter comparative study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):588-93.

96. Aboshama RA, Abdelhakim AM, Shareef MA, et al. High dose vs. low dose oxytocin for labor augmentation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Perinat Med. 2020;49(2):178-190.

97. Selin L, Wennerholm UB, Jonsson M, et al. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. Women Birth. 2019;32(4):356-363.

98. Budden A, Chen L. J, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regiment for industion of labour at term. Cochrane Database Syst Rev 2014(10):CD009701

99. Selin L, Berg M, Wennerholm UB, Dencker A. Dosage of oxytocin for augmentation of labor and women's childbirth experiences: A randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(5):971-978.

100. Neerukonda M, More S, Himabindu N. High dose oxytocin versus low dose oxytocin for augmentation of labor: a prospective, comparative, randomised study. Int J Med Res Health Sci. 2018; 7:6-10.

101. Erdoğan K, Yapar Eyi E. G. Comparision of high and low doses of oxytocin protocols in multiparous pregnant women in terms of labor durations and fetal-maternal complications. Perinatal Journal. 2017;25(1):11-18.

102. Prichard N, Lindquist A, Hiscock R, Ruff S, Tong S, Brownfoot FC. High-dose compared with low-dose oxytocin for induction of labour of nulliparous women at term. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(3):362-368.

103. Patka JH, Lodolce AE, Johnston AK. High- versus low-dose oxytocin for augmentation or induction of labor. Ann Pharmacother. 2005;39(1):95-101.