



**T.C**  
**D CLE ÜN VERS TES**  
**TIP FAKÜLTES**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DO UM ANA B L M DALI**

**OKS TOS N LE DO UM NDÜKS YONU ALAN ANNE**  
**BEBEKLER N N KORD KANINDA K OKS DAT F STRES**  
**BEL RTEÇLER N N DE ERLEND R LMES**

**Dr. Talip KARAÇOR**  
**TIPTA UZMANLIK TEZ**

**TEZ DANI MANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Muhammet Erdal SAK**

**Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinatörlü ü tarafından .....tarih ve .....proje numarası ile desteklenmi tir.**

**D YARBAKIR-2012**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman bize destek olan De erli Klinik Hocalarımız Sayın Prof Dr. Talip GÜL'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA'ya, Sayın Yrd. Doç.Dr. Mehmet Sıddık EVSEN'e, Sayın Yrd. Doç.Dr. Hatice Ender SOYD NÇ'e, Sayın Yrd. Doç.tir. Abdulkadir TURGUT'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZLER'e, tez çalı mamın tüm a amasında bana bilgi ve deneyimi ile destek olan danı man hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhammet Erdal SAK'a te ekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimdiki istatistik verilerin de erlendirilmesindeki yardımlarından dolayı, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yılmaz PALANCI'ya, birlikte çalı tı m tüm asistan arkadaş larıma, klini imizde çalı an tüm hem ire ve yardımcı sa lık personeline te ekkür ederim. Beni büyütüp yeti tiren de erli Aileme ve her konuda bana destek olan biricik e ime sonsuz te ekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Talip KARAÇOR

D YARBAKIR -2012

## Ç NDEK LER

ÖNSÖZ.....	ii
Ç NDEK LER.....	iii
ÖZET.....	iV
ABSTRACT.....	iV
TABLO L STES .....	Vi
SEK L L STES .....	Vii
KISALTMALAR.....	Viii
1.G R VE AMAÇ.....	1
2.GENEL B LG .....	3
3. MATERYAL VE METOD .....	31
4.BULGULAR.....	36
5.TARTI MA.....	41
6.SONUÇ.....	46
7.KAYNAKLAR .....	47

# **OKSİTOSİNİN DOĞUM İNDÜKSİYONU ALAN ANNE BEBEKLERİNİN KORD KANINDA Kİ OKSİDATİF STRES BELİRTİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Talip KARAÇOR

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Muhammet Erdal SAK

Mayıs 2012

## **ÖZET**

Obstetrinin temel amacı, sağlıklı bir fetüsün doğumunu hem anne hem de fetüs için minimal travma ile sağlamakdır. Kadınların çoğunda term veya terme yakın doğum sancıları spontan balar. Bazı durumlarda ise doğum eylemi son adet tarihi (SAT) ne göre fetal matürasyon sağlanmasına rağmen spontan balamaz. Bu durumda anneye indüksiyon ajanları verilerek annenin doğum eyleminin başlaması sağlanır. Yaptığımız çalışmada, eksojen indüksiyon ajanı olan oksitosinin fetüs üzerine etkisini araştırdık. Çalışmamıza 32 hasta kontrol, 33 hasta çalışılma grubu (indüksiyon alan) olmak üzere iki gruba ayrılan 65 hasta dahil edildi. Doğum indüksiyonu ajanı olarak oksitosin kullandık. Doğumundan sonra, fetal kordan alınan venöz kanda çalışılma yapıldı. Her iki grupta Total Oksidan statü (TOS), Total Antioksidan Statü (TAS), Nitrikoksit(NO), Asimetrik dimetilarginin(ADMA), Paraoksanaz(PANX) ve Malonildialdehid(MDA) çalışıldı ve karşılaştırıldı. Her iki grup yaş ve gebelik haftası yönünden homojendi.

İndüksiyon alan grupta TAS, TOS, MDA, PANX değerleri kontrol grubuna göre yüksek idi. Her iki grup arasında sonuçlar açısından istatistiksel olarak fark saptandı. Her iki grup arasında NO ve ADMA düzeyleri açısından fark olmadığı görüldü.

İki grup arasında APGAR değerleri açısından istatistiksel fark yoktu. İndüksiyon ile oksidatif stres markırlarının arttığı; fakat yeni doğan APGAR sonuçlarında fark olmadığı görüldü. Vücutta indüksiyon ile oluşan oksidatif stresin, antioksidan savunma sistemi tarafından kompanse edilebildiği düşünüldü; fakat bu konu ile daha geniş serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İndüksiyon, Doğum, Oksitosin, oksidatif stres

## ABSTRACT

The main purpose of obstetrics is to provide the delivery of a healthful fetus with minimal trauma for both fetus and mother. Delivery generally starts for the most of women at the term or nearly term. But sometimes delivery does not start spontaneously at this situation labor inducing agents are given to mother to bring on the labor.

The purpose of our study is to estimate the effect of the labor inducing agents on the fetus. Totally 65 patient divided into a treatment group of 33 patients who were given the labor inducing agents and a control group of 32 patients. We used oxytocin as the labor inducing agent. Postpartum umbilical cord venous blood samples were analysed the levels of total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), paraoxanase (PANX) and malondialdehyde (MDA) in both groups and compared with each other. This groups were homogeneous for the age and the week of pregnancy. In the patients were given labor inducing agent; TAS, TOS, MDA and PANX levels were found significantly higher than the control group and there were no significant difference in the levels. NO and ADMA between two groups we observed that inducing the labor elevates stress biomarkers in fetus but causes no effects on the neonatal APGAR scores. The oxidative stress caused by oxytocine can be compensated by the antioxidant systems is considered but certainly there is a need of more complicated and expanded serial studies.

**Keywords:** Induction, Delivery, Oxytocin, oxidative stress

## **TABLO L STES**

Tablo 1: Do um eyleminin uyarılması için oksitosin protokolleri

Tablo 2: Oksijen türevi bile ikler

Tablo 3: ACOG tarafından 1996 yılında oksitosin ba langıç ve artırma dozları.

Tablo 4: De i kenlerin ortalama de erleri ve standart Sapmaları.

## **EK L L STES**

ekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin(ROS VE RNS) vücuttaki etkileri.

ekil 2. Arjininin metillenmi formlarının sentezi ve formları.

ekil 3. ADMA nın NOS inhibisyonu.

ekil 4. Paraoksanazın yapısı.

## **KISALTMALAR**

ACOG: American Collage of Obstetricians and Gynecologists

SAT: Son Adet Tarihi

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

ADMA: Asimetrik dimetil arginin

PANX: Paraoksanaz

TOS: Total oksidatif seviye

TAS: Total antioksidatif statü

MHZF: Myozin Hafif Zincir Fosfataz

DHEA: Dihidroepiandrostedion

DHEA-S: Dihidroepiandrostedion sülfat

ACTH: Adenokortikotropik hormon

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

GSH: glutasyon

LOOH: lipid hidroperoksid

HIV: Human immunodeficiency virüs

## 1.G R VE AMAÇ

Obstetri in temel amacı, annede sağlıklı bir fetüsün doğumunu hem anne hem de fetüs için minimal travma ile sağlamakla lamaktır. Kadınların ço unda doğum spontan balar, term veya terme yakın vajinal doğum gerçekleşir. Bu durum fizyolojik bir olaydır. Bazı durumlarda ise doğum eylemi SAT (Son Adet Tarihi) ine göre fetal matürasyon sağlanmasına rağmen spontan balamaz. Bu durumda anneye indüksiyon ajanları verilerek annenin doğum eyleminin başlaması sağlanır. Birçok maternal veya fetal endikasyon ile anneye indüksiyon verilmesi gerekebilir. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 20–30'unda doğum eylemi için indüksiyon gerekmektedir(1,2).

Doğum indüksiyonu, doğum eylemi kendiliğinden başlamadan önce, ilerleyici servikal dilatasyon ve silinmeyi sağlamak amacıyla düzenli uterus kasılmalarının mekanik ya da farmakolojik yöntemlerle ile başlatılmasıdır. Vücut tarafından oluşturulan hormon ve enzimlerin uterusu etkileyici olarak verilmektedir. Verilen ajanın dozu, pulsatilitesi ve kombine olarak kullanılan ajanların etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir(3).

Doğum indüksiyonunda en sık kullanılan farmakolojik ajanlar oksitosin ve prostoglandin analoglarıdır (mizoprostol- PG I2, dinoproston-PG E2)(3).

Oksitosin, uterus kasılmalarının güvenli ve etkili bir şekilde başlatılan bir ilaçtır. Ancak başlangıç sıklıkla serviksiz indüksiyonunun başlangıcındaki durumu ile yakından ilgilidir. Bu nedenle term elektif indüksiyonlar hem fetal hem de maternal bir olgunlaşmadan verilmemesi için fetal ve maternal etkileri tartışılmalıdır(4).

Doğum eylemi indüksiyon ile başlatılan ve bunun sonrasında doğumu gerçekleştiren anne bebeklerinin, doğum sonrası APGAR değerlerinin, kort kan PH'nin düşüklüğü; bunun nedeninin ise intrauterin maruz kaldığı oksidatif stres olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir(5).

APGAR skoru perinatal morbiditenin değerlendirilmesinde fetal asfiksisinin kesin bir

belirteci olmamasına rağmen basitli i ve tekrarlanan bilimli i nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalı mamızda uygulanan indüksiyonlarda endikasyonlar; term a ımı ve term elektif indüksiyon uygulanması(aile iste i veya sosyal nedenler).

Reaktif oksijen türleri di er adıyla serbest radikaller metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilirler ve oksidan adını alırlar. Bu maddelerin zararsız hale getirilmesi için vücut tarafında olu turulan veya dı ardan alınan antioksidan maddeler kullanılır.

Oksidatif stres basit bir ekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir(5).

Bu oksidatif ve antioksidatif markerlardan bizim ölçümünü yapaca ımız markerlar NO(Nitrik oksit), ADMA(Asimetrik dimetil arginin), PANX(Paraoksanaz), TOS(Total oksidatif seviye) ve TAS(Total antioksidatif statü).

Çalı mamızın amacı gebeli i komplike olmayan, spontan do um eylemi ba layan ve vajinal do umu gerçeikle en anne bebe i ile yine gebeli i komplike olmamı oksitosin ile indüksiyon uygulanan ve vajinal yolla do umunu gerçeikle tirmi anne bebeklerinin travay ve do um eylemi sırasında maruz kaldıkları oksidatif stres de erlerini ölçmek ve kar ıla tırmak. Bu çalı manın sonucunda elektif veya sosyal nedenle ba lanan do um indüksiyonlarının fetal sa lık üzerine etkisini ara tırmak.

## **2. GENEL B LG LER**

### **2.1.DO UM EYLEM N N F ZYOLOJ VE ENDOKR NOLOJ S**

Do um eyleminin ba lamasında hücresele, moleküler ve hormonal olaylar rol almakta olup, bu faktörlerin birlikteli i, myometrial kontraktileteyi düzenlemekte, do um öncesi düzensiz ve do umda etkili kontraksiyonların oluşmasını sağlamaktadırlar.

#### **2.1.1.Hücresele düzenleme:**

Bu düzeyde anahtar olay, myometrium hücreleri arasında, gebe olmayan uterusda az sayıda bulunan gap-junction (GJ) adı verilen ba lantılardaki artıdır. Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan GJ ba lantılarının, gebelik ilerledikçe sayı ve boyutlarında artı olur. Term ve preterm eylem sırasında GJ'ların myometriumda bol miktarda olduğu saptanmıştır [6]. Gap junction, her iki hücre arasında silindirik ekinde bir kanaldan ibarettir. Bu kanal, konneksin adı verilen 6 özel proteinden oluşur. Madde ve elektrolitler hücre dışına akmadan bu yolla diğer hücreye geçebilmektedir. Bu yapıların bulunması, iki hücre arasındaki membran direncinin azalmasını ve iki hücre arasındaki ba lantının rahat yapılabilmesini sağlar. Myometriumda "konneksin 43" adı verilen proteinin, GJ'nin esas yapısını oluşturduğunu bulunmuştur(6).

GJ, uterusun tek bir motor ünite ekinde davranarak fetüs ve plasentanın do um kanalından atılmasını sağlar. Terme yakın, Braxton Hicks kontraksiyonlarının ba lamasında etkin olduğu ve bu kontraksiyonların, GJ oluşumu tamamlanan alanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda, uterus örneklerinde östrojen/progesteron oranındaki artışla ve ortama prostoglandinlerin eklenmesiyle GJ oluşumunun arttığı ve prostoglandin sentez inhibitörlerinin dokuya eklenmesi ile GJ oluşumunun durduğunu gösterilmiştir(7). GJ'nin oluşması, geçirgenliğinin de i mesisi, GJ'ların yıkılması gibi kontrol mekanizmalarıyla myometriumun gebelik boyunca düşük tonusta kalması ya da eylemde kasılması sağlanmaktadır. Gap-junction, myometrium hücreleri arasındaki koordinasyonu sağlamaktadır. Ancak uterusda,

özgün pace-maker görevi yapacak hücreler gösterilememiştir. Düz kas, çizgili kasta olduğu gibi aktin ve myozin proteinlerinden yapılmıştır. Myozin, kas kasılmasının ana protein yapısı olup; baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşur. Globuler baş kısmında aktin bağlayan kısım, ATP'nin hidrolize edildiği kısım ve hafif zincirler bulunur. Düz kasta myosin ve aktin filamanları çizgili kasta olduğu gibi fibriller halinde organize olmayıp, gelişigüzel demetler halinde bulunur. Ayrıca düz kasta aktin ve myosin filamanlarından başka üçüncü bir intermediate filaman grubu vardır. Bu filamanlar, etkin kasılmada rol almayıp, aktin ve myosin filamanlarının organize bir mekanik ünite olarak çalışmasını sağlarlar.

Düz kas hücrelerinin bu kesintisiz ve homojen dağılımı sayesinde aktin proteini, myosinle kalın filamanların tüm uzunluğu boyunca ilişki kidedir. Böylece uterus oldukça fleksibl bir yapı kazanmakta, çizgili kastan 10 kat daha fazla kısalabilmekte ve fetüsün her türlü pozisyonunda yeterli kasılabilirliği sağlayabilmektedir.

Son yıllarda gebelik sırasında yeni myosin enzimlerinin sentezlendiği ve gebe olan ve olmayan uterustaki myozin filamanlarının enzimatik olarak farklı olduğu saptanmıştır(7).

### **2.1.2.Moleküler düzenleme:**

Düz ve çizgili kasta hücre içi kalsiyumu ( $Ca^{+2}$ ) kasılabilirliği düzenler. Düz kasta kalsiyum yoğunluğu; hücre membranı, sarkoplazmik retikulum ve mitokondrilerce düzenlenir. Kalsiyumun ( $Ca^{+2}$ ) hücre içine L- tipi (yavaş kalsiyum kanalları) ve T-tipi kalsiyum kanallarından girdiği ve ayrıca hücre içinde sarkoplazmik retikulumdan salındığı düşünülmektedir.  $Ca^{+2}$  plazma membranında bulunan etkin transport pompalarıyla hücre içine girer ve potasyum dışarı pompalanır. Hücre içinde  $Ca^{+2}$ 'ün artması ile kalsiyum-kalmodülün kompleksi oluşur ve bu kompleks, Myozin Hafif Zincir Kinaz enzimine bağlanarak enzimi etkinleştirir. Myozinin hafif zincirleri bu enzimle fosforile edilir, myozin zincirinin başında dehidrojenasyon olur ve myozin, aktin ile aktomyozin kompleksini oluşturur. Aktin, myozinin ATPaz aktivitesini açığa çıkararak kasta kasılma meydana getirir.

Düz kasta gev emeyse, Myozin Hafif Zincir Fosfataz (MHZF) enziminin yardımı ile myozin molekülünden fosfat grubunun çıkarılması sonucu gerçekleşir. Aktin, defosforile olmuş myozini tanımayacağından aktin-myozin ba ı kopar, kas gev er.

### **Moleküler düzenlemede önemli noktalar özetle unlardır:**

- a. Myozin hafif zincir kinaz anahtar enzimidir.
- b. Myozin hafif zincirinin enzimatik fosforilasyonu gereklidir.
- c. Myozin hafif zincir kinazın aktivasyonu için kalsiyumun; kalmodulin-kalsiyum kompleksi eklende kinaza ba lanması gerekmektedir.
- d. Hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyi, sarkoplazmik retikulum ve hücre membranınca düzenlenir.  $Ca^{+2}$  iyonunun birikimi cAMP'nin düzenlenmesine ba lıdır. Myometrial cAMP düzeyleri ise, adenilat siklaz ve fosfodiesteraz enzim aktivitelerine ba lıdır. cAMP'e ba lı fosforilasyon ile myozin hafif zincir kinaz enzimi (MHZK) inhibe edilir.

Bazı hormon ve ilaçlar, myometriumdaki moleküler yapıya etkiyle kasta kasılma ve gev emeye neden olmaktadır. Örne in; Prostaglandin F<sub>2</sub> , oksitosin, hücre içi  $Ca^{+2}$  u ve myosin hafif zincir kinazın (MHZK) fosforilasyonunu arttırarak uterusun kasılabilirli ini arttırlar.

Oksitosin, hücre zarında "Ca<sup>+2</sup>-Mg<sup>+2</sup>-ATP'az enzimi" ni baskılayarak hücre içi  $Ca^{+2}$  u arttırmaktadır. Relaksin ise, hücre içi cAMP'i etkinle tirerek hafif zincir kinazı baskılar ve hücre içi  $Ca^{+2}$  u azaltır. -adrenerjik ilaçlar, hücrede cAMP'i arttırarak MHZK etkinli ini ve hücre içi  $Ca^{+2}$  u azaltır, aktin myozin ili kisi azalır ve myometrium gev er.

### **2.1.3.Hormonal düzenleme:**

Gebeli in erken dönemlerinde saptanan uzun süreli, dü ük amplitüdü kasılmalar, etkin eylem ba ladı ında kısa süreli ve yüksek amplitüdü kasılmalara dönü ür. Do umun ba lamasındaki anahtar olayın, kasılma tipindeki bu farklıla mada yattı na inanılmaktadır. Eylemde kasılmaların ba laması ve sürdürülmesindeki hormonal faktörler unlardır:

### 2.1.3.1. Progesteron çekilmesi:

Değişik türlerde yapılan hayvan çalışmalarında, termde ve doğum eylemi sırasında anne kanında progesteron düzeyinde azalma saptandı ğı halde, insanda gösterilememiştir. İnsanda terme yakın dönemde, östrojenle birlikte progesteron düzeyi de artmaktadır(8). Bu nedenle kanda östrojen/progesteron oranı de ği memektedir. Lokal progesteron (P) reseptörleri ise, termde azalmaktadır. Termde progesteron çekilmesinin sistemik de ğil, lokal oldu ğunu destekleyen bulgular vardır.

İnsan amnion ve koryonunda,17- $\beta$ -20 $\alpha$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi vardır. Bu enzim, C18 ve C20 steroidlerini okside ve redükte edebilir. Terme yakın dönemde redüktif özelli ği artan enzimin daha etkin östradiol (E2) ve etkin olmayan 20 $\alpha$ -dehidroksiprogesteron (20 $\alpha$ -DHP) üretmesine ba ğlı olarak, koryon ve amniyon'da östrojen/progesteron oranı artmaktadır. Burada olu ğan "lokal progesteron çekilmesi," desidua, koryon ve amniyonda prostaglandin sentezini ba ğlatarak uterusu kasılmalara neden olmaktadır(9).

İnsanda, eylemin ba ğlaması ve sürdürülmesi, yalnızca progesteron çekilmesiyle açıklanamamaktadır. Progesteron, daha çok gebeli ğin devamının sa ğlanması ve eylemdekine benzer düzensiz kasılmaların ba ğlamasında rol oynar.

### 2.1.3.2. Östriol & Östradiol:

Gebelikte giderek artan östrojen de ğerlerinin kayna ğı, birincil olarak fetüs'dür. Fetal sürrenalenden ve maternal kandan alınan DHEA-S, plasentada DHEA'ya dönü ğür ve DHEA, plasentada önce androstenedion ile testosterona ve daha sonra östron (E1) ve östradiole (E2) çevrilir. Plasentada 16 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi olmadı ğından, östron ve östradiol den östriol (E3) yapılamaz. DHEA-S, fetal karaci ğerde hidroksi DHEA-S'a çevrilir ve plasental sülfatazlarca plasentada östriol sentezlenir(10).

Gebelik boyunca diüurnal ritim gösteren düzensiz kasılmalar gece 23-01 saatleri arasında pik yapmakta ve bu saatlerde bazı maternal hormonların da (DHEA-S,

Kortizol, östradiol, oksitosin, ACTH, progesteron ve melatonin) pik yaptı ğı bilinmektedir. Fetüsün ölü oldu ğu gebeliklerde plazma östradiolü dü ğmekte ve

kasılmaların diurnal ritmi bozulmaktadır(11). Östrojenler, eylemin başlatılmasında doğrudan etkili olmamakla birlikte, progesteron sentezinin başlatılması, GJ proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlılaşması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynamaktadır.

#### **2.1.3.3. Oksitoksin reseptörleri:**

Oksitosin, östrojenlerin etkisiyle desidua ve koryonda sentez edilir. Oksitosin reseptörlerinin yoğunluğu, östradiol-17 ve progesteron düzeylerine bağlıdır. Östradiol, reseptör yoğunluğunu artırırken, progesteron azaltmaktadır. Gebede oksitosin reseptörleri, 12-13. gebelik haftalarından başlayarak artmakta, term ve preterm eylemde normalin 50-100 katına çıkmaktadır(7,11).

Oksitosin reseptörleri, myometriumdaki kalsiyum kanalı, beyin, pankreas, karaciğer ve yağ hücrelerinde de bulunur. İnsan oksitosin reseptörü 388 aminoasitli bir polipeptit olup, doğrudan kalsiyum kanalı; uterus alt segmenti, isthmus ve servikste daha az oranda bulunmaktadır(7). Oksitosin reseptörü, PGE2 ve PGF2 salgılamasında aracılıdır.

#### **2.1.3.4. Kortizol:**

Maternal kandaki kortizol 34-36. haftalarda artar, fakat insanlarda, hayvanlarda gösterildiği gibi doğumun başlamasında rolü yoktur. Ancak fetal kortizol, plasentadan "kortikotropin salgılatıcı hormon" (CRH) salgısını arttırmaktadır. Bu hormon, hipofizer CRH'dan farklı olarak glukokortikoidlerle uyarılır ve plasenta kaynaklı PGE2 ve PGF2 salgılamasına neden olur(12,13).

#### **2.1.3.5. Prostaglandinler:**

Servikse direkt uygulanan PGE2 ve PGF2, servikal yumurta amadaki gelişimsel değişiklikleri indükler. Bunlar kollajen depozitasyonu ve glikozaminoglikanların konsantrasyonlarındaki değişikliklerdir. Servikse yakın olarak intravajinal uygulanan PG supozituarlar, klinikte servikal yumurta amayı etkilemek ve doğum eylemini indüklemek için kullanılırlar. Prostaglandinlerin servikal olgunlaşma üzerindeki etkisi, prostaglandin E2'nin intraaortik infüzyonu ve PG F2 ve PG E2'nin intraservikal uygulanmasıyla gösterilmiştir. PG E2'nin intraservikal

uygulanmasının, servikste yumu ama ve ultrastrüktürel de i ikliklere yol açtı ı gösterilmi tir. Serviks düz kasının kasıla bilirl i, prostaglandinlerden etkilenmektedir. Serviks dokusunun prostaglandinleri sentez etti i kesin olarak gösterilmi tir. Serviksin olgunla masını sa lamak için kullanılan farmakolojik, mekanik ve kimyasal uyarılar, prostaglandinlerin amnion sıvısı yo unluklarında artı a neden olmaktadır. Serviksin olgunla masını sa lamak için kullanılan çe itli tekniklerin etkilerini prostaglandinler üzerinden gerçekle tirdi i gösterilmi tir.

## **2.2.DO UM EYLEM N N İNDÜKS YONU VE SERV KS OLGUNLA TIRMA YÖNTEMLER :**

### **Membran striping, Ekstraamniotik salin infüzyonu, Mekanik dilatasyon yöntemleri**

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

### **Farmakolojik hormonal preparatlar**

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

Servikal olgunla madaki geli meler, farmakolojik yöntemlere yönelmeye neden olmu tur. Servikal olgunla ma ve do um indüksiyonunda en çok kullanılan yöntem; cerrahi (membran striping, amniotomi) ve medikal yöntemlerdir.

### 2.2.1 Membran Striping(zarların sıyırılması, ayrılması, süpürülmesi)

Sık uygulanan bir yöntem olan membran striping için, minimal servikal açıklık yeterli olup; muayeneyi yapan kişi parmağı ile dairesel bir hareket yaparak membranları uterus duvarından ayırır. Bunun sonucunda desidua ve endojen prostaglandin öncül enzimleri açığa çıkar, ayrıca mekanik etkiyle bir miktar servikal açıklık sağlanmıştır. Servikte yapısal biyokimyasal değişimler ve sonrasında uterus kasılmaları başlar(14).

Membran striping'in klinik etkileri konusunda bazı çalışmaları yapılmış, etkinliğine dair sonuçlar çok uyumlu olmasa da hiçbirinde enfeksiyon, kanama ve membran rüptürü gibi istenmeyen bir etki bildirilmemiştir. Eylemin spontan başlaması, induksiyon gereksiniminin azalması ya da gün aşımı gebelik sıklığında azalma gibi konularda bilgiler yetersiz olmakla birlikte; literatürdeki bazı çalışmalara göre Bishop skoru 5 ya da 5'den küçük olan gebelerde eylemin spontan başlaması, striping yapılan grupta daha sık rastlanmıştır, ancak Bishop skoru 5'den büyük olan gebelerde aynı yarar sağlanamamıştır. Membran striping etkinliği, 19 çalışmayı içeren bir metaanalizde ele alınmıştır; bunların 17'sinde striping, başka bir yöntemle karşılaştırılmamışken, 3 tanesinde PG ile bir tanesinde de oksitosin ile karşılaştırılmıştır (6) Membran striping'in diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında gebelik süresini 3 gün kısaltmıştır, 41 ve 42. inci hafta üzerinde gebelik devamını ve induksiyona gereksinimi azaltmıştır görülmüştür.

Bu tekniğin olası riskleri; enfeksiyon, bilinmeyen plasenta previa ya da ağız uzanım gösteren plasenta durumlarında kanama ve membran rüptürüdür. Membran striping doğrudan şekilde yapıldığı takdirde ve eylemin birkaç gün içinde sağlanmasının olanaklı olduğu durumlarda ucuz, güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir(15).

### 2.2.2 Amniotomi:

Doğum eylemini başlatmakta kullanılan ilk yöntemlerden biridir. Endojen prostaglandin salınımı sonucu servikal olgunlaşma ve uterusun kasılmalarıyla sonuçlanan amniotomi tekniğinin uzun bir tarihçesi vardır. Gebenin amniotomi yapılmadan önce; etkin herpes, insan başı açıklık yetmezlik virüsü (HIV) taşıdığından, vasa previa ya da sezaryen gerektirecek herhangi bir durumunun

olmadı ndan emin olmak gerekmektedir. Amniotomiyle intravenöz oksitosini birlikte kullanmak, tek ba ına amniotomiden daha etkilidir. Kombine rejimde, tek ba ına amniotomiye kıyasla daha fazla gebede 24 saatte do um gerçekleşmektedir(16).Yalnız oksitosin yerine oksitosin ile birlikte amniotomi kullanımının daha etkin oldu una dair bir sonuca varabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır(16). Var olan sınırlı veriyle oksitosin ile birlikte amniotominin etkinli inin tek ba ına prostaglandinlerin etkinli ine benzer oldu u söylenmektedir (15). Bu teknikle ilgili komplikasyonlar; kordon prolapsusu ya da basısı, enfeksiyöz morbidite, fetal kalp atımında azalma, kanama ya da plasental travmadır. Avantajları; daha kısa eylem süresi, daha az eylem distosisi, daha az oksitosin kullanımı ve oksitosin gerekiyorsa daha dü ük do za gereksinim duyulmasıdır(17).

Bu yöntemin di er avantajları; amnion sıvısının kan veya mekonyum açısından gözlenmesi, fetal ba a elektrot takılabilmesi, fetal skalp kan örneklemesine izin vermesidir. Yüksek Bishop skorunda amniotomi, do um indüksiyonunda % 88 oranında ba arılı bulunmu tur.

### **2.2.3.Foley Kateter:**

i irilmemi bir Foley kateter 16 numara, ba ı çıkarılmı ve en az 30 ml lik balonlu), açıklı ı olmayan serviksten, ekstraamniotik alana yerle tirilerek balonu i irilir ve internal os üzerinde bırakılır. Kateter yerle tirilmekte zorlanılırsa, ürolojik kılavuz takılarak yönlendirilebilir. Kateterin ucuna yaklaşık 500gr a ırlık takılarak ya da uylu un iç yüzüne tespit edilerek, os intern civarına basınç uygulanmı olur.

Bazı çalı malarda kateter uygulanmasının indüksiyonda PGE2 jel ve intravajinal misoprostol uygulanması kadar etkili oldu u gösterilmi , ancak di er bazı çalı malarda tam tersi bulunmu tur.

Balon kateter uygulamasının farmakolojik do um indüksiyonu ve servikal olgunlaştırıcı ajanlarla kombine edildi i bir yöntemin daha etkili oldu u görülmektedir. Örne in, 127 olguyla yapılan randomize bir çalı mada, balon kateter ve prostaglandin kullanıldı nda, tek ba ına prostaglandin kullanımıyla karşılaştırıldı nda 24 saat içinde do umun gerçekleşmesi oranında artma izlenmi tir

(RR 0,32, %95, CI 0,12-0,82). Buna kar ın misoprostolun balon kateterle kombinasyonununun tek ba ına misoprostolden daha etkin oldu u gösterilememi tir.

#### **2.2.4.Ekstraamniyotik Salin infüzyonu:**

Ekstraamniotik salin infüzyonu, servikal olgunla mayı sa lamada etkili bir yöntemdir. Steril salin solüsyonu 40 ml/saat olarak devamlı infüze edilir. Bir çalı mada Atad ve arkadaş ları; ripener (çift balon kateter) ile Bishop skorunu ortalama 4,6 artırmı lardır. (2'den, 6,62ya) (18). Uygulamayla do um arasında geçen süre 19 ve aletin çıkarılmasından do uma kadar geçen zaman ortalama 9 saat olarak bulunmu tur.

Ancak randomize çalı maların Cochrane analizinde, ekstrauterin salin infüzyonuyla prostaglandin uygulanması kar ıla tırılmı ve ekstrauterin salin infüzyon yönteminin 24 saat içinde do um ile sonuçlanma oranı dü ük (%58 yerine %43), sezaryen oranı yüksek (%22 yerine %33) bulunmu ve hiperstimulasyon riskinin azalmadı ı saptanmı tır (19). Üç randomize çalı mada ekstraamniotik salin infüzyonuyla birlikte oksitosin infüzyonu ve vajinal misoprostol uygulanması kar ıla tırılmı ve kombine yöntemde vajinal do umun daha kısa sürede gerçekleşti i bulunmu tur (20,21). Sezaryen oranı ve fetal kalp hızında bozulmayla birlikte olan hiperstimülasyon oranı açısından iki grup arasında fark görülmemi tir. Balon kateter konusunda da söylendi i gibi kombine mekanik ve farmakolojik rejimler yalnızca mekanik yöntemlerin kullanılmasından daha etkin görünmektedir.

#### **2.2.5.Higroskopik Dilatatörler:**

Öncelikli olarak gebelik sonlandırılmasında kullanılan higroskopik dilatatörler, do um indüksiyonunda da etkili ve güvenli bir yöntem olarak görülmektedir. Çe itli higroskopik dilatatörler bulunmaktadır; Laminarya, natürel seaweed, Lamice, sentetik ürünler gibi. Higroskopik dilatatörler suyu absorbe edecek ekilde yapılmı lardır ve dolayısıyla serviks içinde yava bir ekilde genilerler. Olasılıkla koryoamniotik-desidual ili kiyi keserek, lizozomal destruksiyon ve PG salınımına neden olarak etki göstermektedirler.

Yerle tirilmelerinin kolay olması ve daha iyi servikal kanal dilatasyonu yapmalarından dolayı, küçük çaplı (2-3 mm) higroskopik dilatatörler daha büyük çaplı (6 mm) olanlara göre daha çok ye lenmektedir. Serviks ve vajen antiseptik solüsyonla silindikten sonra serviks Allis klempı ile tutularak mümkün oldu unca çok dilatatör endoservikal kanala yerle tirilir, bu sırada uterus kasılmaları olabilir. Klinik çalı malarda higroskopik dilatatörlerle, PGE2 jel kar ıla tırıldı ında her iki yöntemin aynı derecede servikal olgunla ma yaptı ı gösterilmi , ancak bir çalı mada PGE2 ile indüksiyonun daha ba arılı oldu u bulunmu tur(22).

### **2.2.6.Oksitosin:**

Oksitosin (Pitocin, ossitosin) terimi, Yunanca “çabuk do um” sözcüklerinden türetilmi tir. Do um indüksiyonunda en sık kullanılan ilaçtır. Bu ilaç Theopold tarafından 1948’de intravenöz olarak indüksiyon için kullanılmı tır(23). Daha sonra 1953’de Du Vigneud tarafından sentezlenmi tir(24). Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptid hormondur ve bu nedenle Du Vigneaud ve arkadaş ları 1955 Nobel kimya ödülünü almı tır. Sentetik oksitosinin 2-5-10 ünitelik ampulleri bulunmaktadır.

Günümüzde oksitosinin miyometrium üzerindeki etkisi ile kontraksiyonlar (gebeli in ileri dönemlerinde) olu turdu u ve serviksi olgunla tırmada da etkili oldu u bilinmektedir. Oksitosinin yarılanma ömrü 5 dakikadır. Spontan do umun ilk safhasında arka hipofizden oksitosin salınımı olmakta, ikinci safhası esnasında konsantrasyonu yükselmektedir(25).

Supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden gelen aksonların ucundan salgılanır. Oksitosin salınımına yol açan ba lıca etkenler, uterus ve vajinanın geni lemesi ve mekanik olarak uyarılması ile meme ba ının uyarılmasıdır. Bunun sonucu, afferent sinirlerin ucundan kalkan uyarılar refleks olarak, hipotalamusta oksitosin salıverilmesi ile ilgili nöronları uyarırlar. Hipotalamustan gelen inhibitör dopaminerjik sinirlerin arka lobdan oksitosin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadıkları sanılmaktadır(26).

Gebelik esnasında plazmadaki oksitosin konsantrasyonu giderek artar. Do umun ba laması ile okitosin salgılanması ve plazmadaki düzeyi daha da artar. Bu,

oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu oluşturur. Doğumun başlatılmasında oksitosinin primer bir etkisi yoktur, doğum başladıktan sonra oksitosin konsantrasyonu refleks sonucu ikincil olarak artar. Doğum olduktan sonra konsantrasyon sıfıra döner. Dolaşımda serbest bulunan oksitosin karaciğer ve böbrek tarafından atılmaktadır. Burun veya ağız mukozasından veya doku içindeki injeksiyon yerinden süratle absorbe edilir. Myometriumun oksitosine cevabı serviksin konumuna, uterin duyarlılığına, oksitosin klirens oranına, önceki uterin kontraksiyonlara, gebeliğin süresine göre değişkenlik göstermektedir. Oksitosine myometrial cevap, gestasyonun 20. Haftalarında başlar ve gebelik boyunca artar. Travay başlarken oksitosin reseptörlerinin maksimum seviyesi ile birlikte bu cevap pik yapmaktadır. Oksitosin güçlü bir ilaçtır ancak mortal komplikasyonlar günümüzde nadirdir. Bunun tek nedeni pek çok iyi yapılmı çalışmaları ile uygulanı biçiminin bir sisteme bağlanması ve etkinliği ve güvenilirliğinin ölçülmesi olmasıdır. Nullipar olmayan kadınlarda bile oksitosin ile ilişkili uterus rüptürü, eğer uterusu skar yoksa çok nadirdir(26).

Oksitosinin intravenöz infüzyonu sonrası uterin cevap 3-5 dakika içinde başlatılır ve plazma kararlı konsantrasyonuna 40 dakika içinde ulaşılması gösterilmektedir. Bazı araştırmacılar düşük doz (2-4mü/dk) endojen oksitosin salınımının normal fizyolojik paterne uygun olması nedeniyle önermektedir. Başka bir grup araştırmacı daha yüksek (6mü/dk) yani oksitosinin doğumun aktif yönetimi için gerekli farmakolojik dozunu önermektedir. Maksimum doz 40mü/dk'yı geçmemelidir.

Tablo 2'de American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından 1999 yılında önerilen oksitosin başlangıç ve artırma dozları verilmiştir(27).

Tablo 1: doğum eyleminin uyarılması için oksitosin protokolleri.

	<b>Başlangıç dozu (mU/dakika)</b>	<b>Artış dozu (mU/dakika)</b>	<b>Dozlar arası süre (dakika)</b>	<b>Maksimum doz (mU/dakika)</b>
<b>Düşük doz</b>	0.5-1	1	30-40	20
	1-2	2	15	40
<b>Yüksek doz</b>	6	6 <sup>a</sup> ,3,1	15-40	42
<sup>a</sup> Artış tekrarlayan hiperstimülasyon durumlarında 3mU/dakikaya düşürülür				

1998 yılında Crane ve Young tarafından yapılan bir meta analize göre oksitosin dozundaki artış ço aldıkça ve interval daraldıkça; eylem süresinin kısaldı ı, koryoamnionit insidansının ve distosi nedeni ile yapılan sezaryen sayısının azaldı ı, ancak hiperstimülasyon oranının arttı ı saptanmı tır(28).

Satin ve arkadaş ları tarafından, ACOG oksitosin dozaj önerilerine benzer dozlarda oksitosin kullanarak yapılan bir çalı mada; yüksek doz protokolünde eylem süresi kısalımı , neonatal sepsis ve ba arısız indüksiyon oranı azalmı , distosi nedeniyle yapılan sezaryen oranı azalmı , ancak fetal distres tanısıyla yapılan sezaryen sayısı artmı tır. Her iki grupta da perinatal sonuçlar benzer bulunmu tur. Wilcourt ve arkadaş ları oksitosini, do al pulsatil salınımına uygun bir ekilde uygulamayı denemi ler, ancak bu yöntemin daha fazla test edilmi di er oksitosin dozaj tekniklerine göre bir üstünlü ünü saptayamamı lardır(29).

Servikal olgunla ma teknikleri etkinle tikçe, oksitosin daha uygun serviklerde kullanılacak ve daha dü ük dozlar gerekece inden, oksitosinle ilgili hiperstimülasyon oranı azalacaktır. Yapılan birçok klinik çalı maya kar ın hiçbir yakla ım güvenli olarak ortaya konulamamı tır. En önemli konu anne ve fetusun dikkatli gözlemidir.

### **Riskleri:**

1. Fetal kalp hızı de i iklikleriyle birlikte veya birlikte olmayan ta isistoli (tanıma ba lı olarak görece sık olu ur ancak seyrek olarak ciddi öneme sahiptir),

2. Ba arısız indüksiyon durumu (olgun bir serviks varlı ında seyrek olarak meydana gelir, fakat önemlidir),
3. Bazı çalı malara göre artımı uterus rüptürü riski (tehlikeli bir durumdur ancak seyrek görülür),
4. ntravenöz bolus olarak verilmesi halinde hipotansiyon riski (seyreltilmi iv damlalarla bu yan etki olu maz, önlenabilir bir durumdur),
5. Büyük miktarlarda sodyumdan fakir sıvılar içinde verilmesi halinde geli ebilecek hiponatremi,
6. Yüksek dozda uygulanması halinde meydana gelebilecek antidiüretik etki,
7. Artımı neonatal hiperbilirubinemi riski.

### **2.2.7.Prostaglandinler:**

Prostaglandinler (PG) ve ilgili ya asidi türevleri, do al olarak meydana gelen en güçlü otokoidler arasındadır ve giderek önemli hücre düzenleyici maddeler olarak tanınmaktadır(30,31).

Bu konuda pek çok ara tırma yapılmı olmasına kar ın, hepsinin fizyolojik rolü henüz iyi tanımlanamamı tır.

Prostaglandinler ilk kez sırasıyla, Kurzook ve Lieb (1930), Goldblat (1934), Von Euler (1934), Bergström (1962), Samuelson (1963) ve Hamberg (1966) tarafından insan ve koyun semeninde gösterilmi tir. Daha sonra Pickle ve ark. (1965) tarafından menstrüasyon materyalinde, Karim tarafındansa amnion sıvısı, serum ve kordon kanında gösterilmi tir. Bergström ve Stoval PG E yi koyun vesicula seminalisinden ve PG F yi koyun prostatından izole etmi lerdir. Kolaylıkla izole edilmesi sonucu, di er hormonlar gibi, özgül etkisinin do um sırasında ve reproduktif olaylar içinde (anovulasyon olu ması, pick-up, ovum transportu, impregnasyon ve implantasyon) oldu u kanıtlanmı tır(32.) Günümüzde radioimmünoassay yöntemiyle küçük düzeylerde bile saptanabilmektedir. zole edilen birçok prostaglandin olmasına kar ın fizyolojik ve terapötik olarak en önemlileri Prostaglandin E2 ve Prostaglandin F2 dr(31).

Bergstrom 1962 yılında ilk iki prostaglandinin yapısını saptamı ve onlara, eter ve fosfat tamponuna ayrılı sıraları nedeniyle prostaglandin E ve prostaglandin F adını vermiştir. Bugün prostaglandinlerin isimlendirilmesi, siklopentan halkasının 9 ve 11 nci konumlarına tutunmuş i levsel gruplardaki varyasyonlarla karakterize edilen A dan J ye kadar olan harflerle gösterilen, 10 özgül moleküler grubu tanımlar(31). Prostaglandinler bir çe it otokoid olarak, kabul edilmektedirler. Çe itli biyokimyasal sistemlerde güçlü etki yapan, vücutta normal olarak sentez edilip depolanan ya da uygun koşullarla sentez edilip depolanmadan salınan, fizyolojik özellikleri tam olarak bilinmeyen endojen maddelere otokoidler adı verilir. Otokoid sözcü ü autos (kendi) ve akos (ilaç) sözcüklerinden oluşur(33). Otokoid maddelere lokal hormonlar ya da otofarmakolojik maddeler adı da verilir.

## **2.3.DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONUNUN KOMPLİKASYONLARI**

### **2.3.1. Hiperstimülasyon ve Taşikardi:**

Hiperstimülasyon ve/veya taşikardi prostaglandin veya oksitosin kullanımı ile oluşabilir. Hiperstimülasyon için çe itli tanımlamalar vardır; terim genellikle fetal kalp atım anormalliliği ile birlikte veya birlikte olmadan uterus kasılmalarının en az 2 dakika sürmesi, uterus kasılmalarının 10 dakikada 5 veya daha fazla olması veya bir dakikada bir başlama olarak ifade edilir (34). Taşikardi, fetal kalp atım anormalliliği ile birlikte olan hiperstimülasyon olarak tanımlanır. Nadiren hiperstimülasyon ve taşikardi uterus rüptürüne neden olabilir. Farklı PG E preparatları genellikle iyi tolere edilen olumsuz durum ile sonuçlanmayan, %5 kadar görülen hiperstimülasyona yol açar. Oksitosinle hiperstimülasyon oldukça de işiklik gösterir.

Tedavisinde PG E2 vaginal ovül çıkarılır veya oksitosin infüzyonu başlanırsa ilaç kesilir. Hastayı sol yan pozisyona çevirmek, oksijen uygulamak, intravenöz sıvı miktarını artırmakta faydalı olabilir. Tokolitik ajan (0,125 mg terbutalin iv) inatçı durumlarda kullanılabilir.

### **2.3.2. Hipotansiyon:**

Hipotansiyon oksitosinin intravenöz hızlı uygulanması sonucu olur. Bu nedenle oksitosin infüzyon pompası veya damla sayımı verilmelidir. Bunun istisnası postpartum kanama kontrolü için kullanımıdır.

### **2.3.3. Hiponatremi:**

Oksitosin yapısal ve fonksiyonel olarak ADH ya benzer. Hem gebe hem de gebe olmayan kadınlarda oksitosinin belirgin antidiüretik etkisi mevcuttur. Eğer oksitosin uzun süre fazla miktarda hipotonik solüsyonlar içerisinde ve yüksek kontrasyonlarda kullanılırsa ciddi semptomatik hiponatremi ortaya çıkabilir. Semptomlar arasında baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, laterji, sersemlik, bilinç kaybı, grandmal nöbetler ve geri dönüşsüz nörolojik sekeler sayılabilir. Eğer su intoksikasyonu gelişirse, oksitosin ve tüm hipotonik solüsyonların infüzyonu durdurulmalıdır. Hiponatremi dikkatli bir şekilde düzeltilmelidir. Su alımı kısıtlanmalı, hasta semptomatik ise hipertonic tuz solüsyonu dikkatlice uygulanmalıdır.

### **2.3.4. Bağırsız İndüksiyon:**

Bağırsız indüksiyon servikal olgunluk derecesiyle yakından ilişkilidir. Son yıllarda serviksin olgunlaştırılmasında kullanılan etkili farmakolojik ajanlar sayesinde bağırsız indüksiyon daha seyrek görülür hale gelmiştir. “Bağırsız indüksiyon” kararı vermeden önce servikal olgunlaştırma ve aktif doğum eyleminin başlaması için gerekli zaman verilmelidir. Geniş prospektif bir çalışmada doğumun latent fazının ortalama süresinin oksitosinle indüksiyonun başlaması ile servikal açıklığın 4 cm olması arasındaki süre olarak tanımlanır. Bishop skoru 0 ile 3 arasında olan kadınlarda multiparlarda 12, nulliparlarda 16 saat olduğu tespit edilmiştir(35).

Bağırsız indüksiyonun değerlendirildiği başka bir çalışmada da benzer bulgular bulunmuştur. Bu çalışmada bağırsız eylem indüksiyonu tanısı konmadan önce membran rüptürü olduktan sonra en az 12 saat oksitosin uygulaması ile multipar hastalarda bağırsız indüksiyon tanısı ile sezaryen doğum ortadan kaldırılmış, nullipar hastalarda %75'inin güvenli vajinal doğum yapması sağlanmıştır(36).

### **2.3.5. Uterin Rüptür:**

Gebeliğin en çok korkulan komplikasyonlarından biridir. Uterin rüptürü daha çok uterin skar varlığında veya yokluğunda gelişebilir. 1998'de Phelan ve ark. yaptıkları bir çalışmada uterin aktivite paternleri ile oksitosin kullanımının intrapartum uterin rüptürü ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır(37).

Diğer yapılan çalışmalarda oksitosin kullanımı nedeniyle uterin rüptür meydana gelen olgular bildirildiyse de çoğu uterin rüptür vakası oksitosin ile bağlantılı değildir. Yine de oksitosin kullanılınsın ya da kullanılmamasın, uterin skar bulunsun ya da bulunmasın eylemde bir gebe için uterin rüptür olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. Özellikle grand multiparalarda, uterus cerrahisi geçirmiş kadınlarda, fetal malprezantasyonlarda ve çok gerilmi uteruslarda oksitosin kullanımı ile rüptür gelişebilir(37).

### **2.3.6. Neonatal Hiperbilirubinemi:**

Önlenebilirliği olmayan bir risk olup daha çok sefal hematom ve diğer faktörlere bağlı olarak meydana gelir.

### **2.3.7. Yeni doğan sarılığı**

## **2.4. OKSİDATİF STRES**

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir(38).

Oksidatif stres durumunda oluşan serbest oksijen radikalleri aerobik hücre metabolizması ile oluşur. Hücrenin membranında meydana getirdikleri tahribat ile hücre hasarına yol açarlar(38).

### **2.4.1. Serbest Radikaller:**

En dış yörüngede elektronu bulmayan bir elektronu bulanan molekül ya da molekül gruplarına "radikal" adı verilmektedir. Molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R, R<sup>•</sup>). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O<sub>2</sub>) olarak bulunan kararsız bir elementtir.

Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp di erine geçti inde veya farklı yönde döndü ünde “singlet oksijen” olu ur. Orbitallerden birine ters dönü lü iki elektron veya ikisine ters dönü lü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir(39).

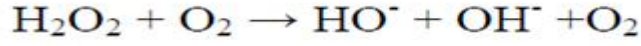
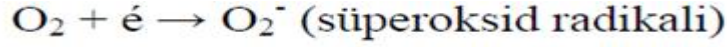
Tablo 2: Oksijen türevi bile ikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ( HO <sup>·</sup> )	Hidrojen Peroksit ( H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil ( RO <sup>·</sup> )	Singlet Oksijen ( O <sub>2</sub> ↑↓ )
Peroksil ( ROO <sup>·</sup> )	Ozon ( O <sub>3</sub> )
Superoksit ( O <sub>2</sub> <sup>·-</sup> )	Hipoklorid ( HOCl )
Nitrik oksit ( NO <sup>·</sup> )	Lipid hidroperoksit ( LOOH )
Azot dioksit ( NO <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Peroksinitrit ( ONOO <sup>·</sup> )

Olu an radikal e le memi tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdandan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir ba ka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir ba ka molekülden elektron alarak elektron çifti olu turabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal sekle dönü türebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir(40).

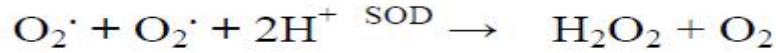
#### 2.4.1.1.Süperoksit Radikalleri (O<sub>2</sub><sup>-</sup>):

Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları ba latabilir(41).62 Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> demir varlı nda etkile erek oldukça reaktif olan HO<sup>-</sup>radikallerini olu maktadırlar.



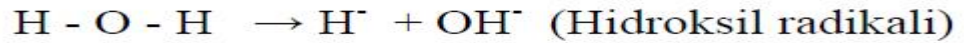
Üretilen bu OH-Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir(42).

Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontane olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.

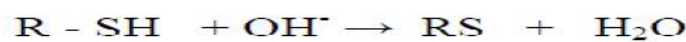


#### 2.4.1.2.Hidroksil Radikalleri (HO<sup>·</sup>):

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta ekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H<sup>·</sup>) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (OH<sup>·</sup>)



Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH<sup>·</sup>-radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir(41,43). DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşiminin yanı sıra OH<sup>·</sup>-radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler.



Sülfür radikalleri, O<sub>2</sub> ile kombine olabilir ve oksî-sülfür radikallerini oluştururlar. RSO<sub>2</sub> ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH<sup>-</sup>'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH<sup>-</sup>-membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Arasidonik asit gibi). Böylece OH<sup>-</sup> radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler(44,45).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşturulduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşturulabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve xenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini artırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücre serbest radikalleri oluştururlar(46,47).

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır(48). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşumundaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur(49).

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler(50).

#### **2.4.1.2.1.Lipidlere Etki:**

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir. Bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (51,52).

Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir. Fe, Cu gibi geçi metallerin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmaları. Sonuçta hücre zarının akı kanlılığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler(53,54).

#### **2.4.1.2.2. Proteinlere Etki:**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkilemesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Aminoasitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmantasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır(51). Proteinin temel yapısındaki değişime, antijenitesindeki değişime ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girip enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler(55,56). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O<sub>2</sub> veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur(57,58).

#### **2.4.1.2.3. Karbonhidratlara etki:**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), peroksit ve okzaldehit meydana gelir. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar(56).

Enflamatuvar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar(57). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur(58).

#### **2.4.1.2.4.DNA'ya Etki:**

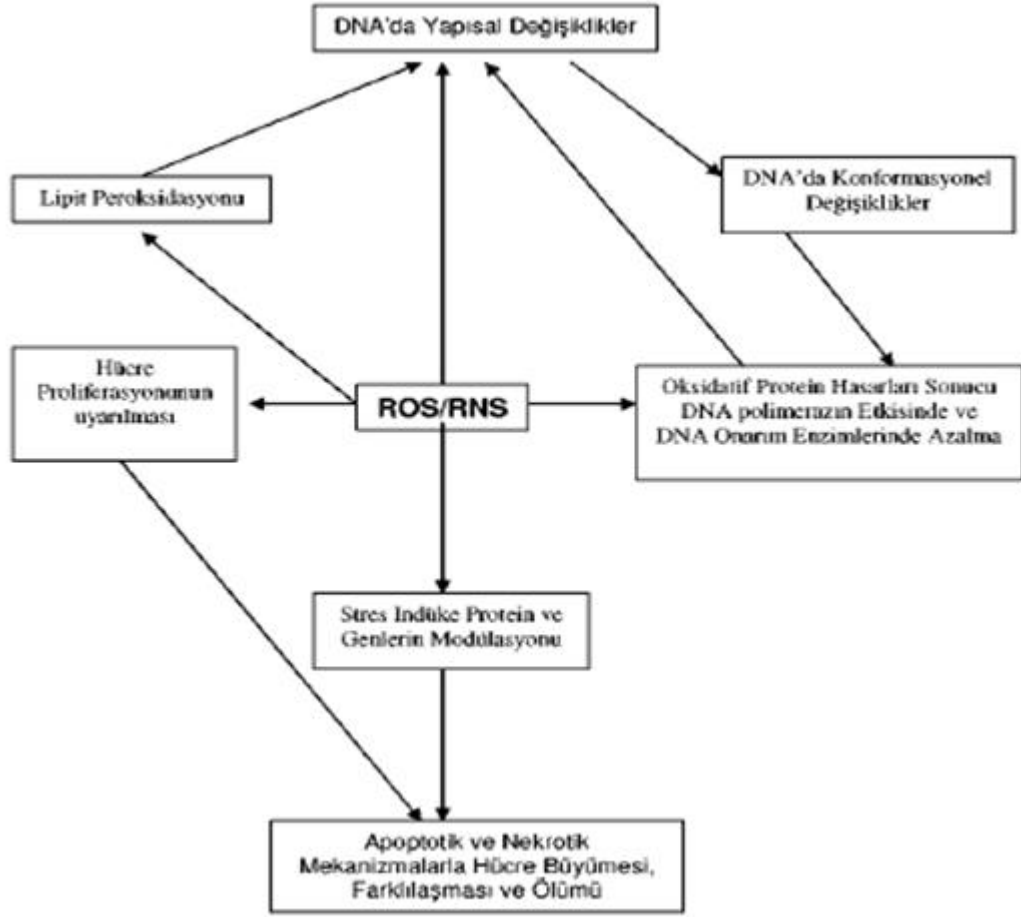
Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali, bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

ROM ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir. DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksit veya nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), dinitrojen trioksit (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ve nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler(58) .

Baz ve seker radikallerinin reaksiyonları; deoksiriboz modifiye baz ve sekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlanmalarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır(57) .

#### **2.4.2.Antioksidan Savunma Sistemleri**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadır. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluştururlar(56).

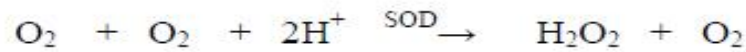


ekil 1. Reaktif oksijen ve nitrogen türlerinin(ROS VE RNS) vücuttaki etkileri

## 2.4.1.2 Enzimatik Antioksidanlar

### 2.4.2.1.1. Süperoksit Dismutaz:

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı enzimatik savunma mekanizmalarıdır(59,54).

### 2.4.2.1.2. Katalaz:

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (55).

#### **2.4.2.1.3.Glutatyon Peroksidaz:**

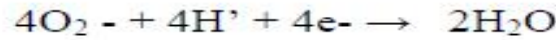
Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir(54).

#### **2.4.2.1.4.Glutation-S-Transferazlar:**

Basta ara idonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-ba ımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması olu tururlar.

#### **2.4.2.1.5.Mitokondrial Sitokrom Oksidaz:**

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, a a ıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir.



### **2.4.2.2.Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

#### **2.4.2.2.1.Askorbik Asit:**

Lipid peroksidasyonunu ba latan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonun engeller(56).

#### **2.4.2.2.2.β-Karoten (Vitamin A ön maddesi):**

β-karoten ya da çözünen bir antioksidan olarak, serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkile ime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin olu umunu önler (56,57).

#### **2.4.2.2.3.Vitamin E ( -Tokoferol):**

Tokoferol ya da çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır(58).

#### **2.4.2.2.4.Polifenoller:**

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır(58).

#### **2.4.2.2.5.Transferin ve Laktoferrin:**

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır(58).

#### **2.4.2.2.6.Seruloplazmin:**

Demir ve bakır bağlayıcı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer(58).

#### **2.4.2.2.7.Albümin:**

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albümin yüzeyinde oluşabilecek olan OH<sup>-</sup>radikali albümin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler(58).

#### **2.4.2.2.8.Ürik Asit:**

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlayıcı yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir(58).

#### **2.4.2.2.9.Bilirubin:**

Yağ asitlerini, peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir(58). Organizma, bu serbest oksijen radikallerinin hücrede meydana getirebileceği tahribatını önlemek için savunma mekanizmalarına sahiptir.

## 2.5.ÇALI MAMIZDA ÖLÇÜMÜNÜ YAPTI IMIZ VE KAR ILA TIRDI IMIZ PARAMETRELER:

Nitrik oksit (NO), Asimetrik dimetil arginin( ADMA) , Paraoksonaz(Panx), malonildialdahit (MDA), Total Oksidatif Statü (TOS) ve Total Antioksidatif Statü(TAS).

### 2.5.1.Nitrik oksit(NO):

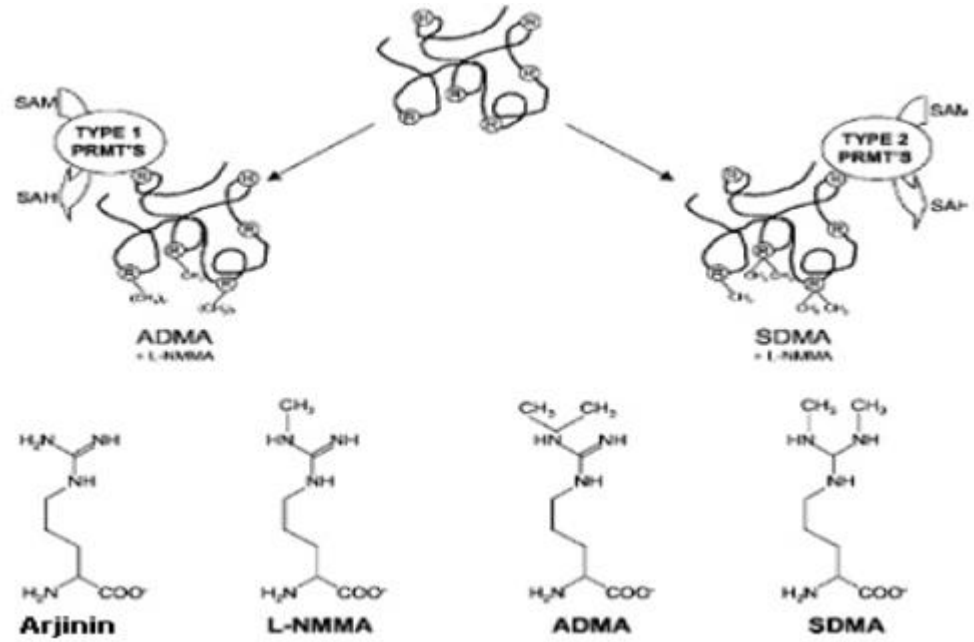
Nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından L-arginin den üretilir. Bu reaksiyon vasküler endotelde gerçekleşir(60).



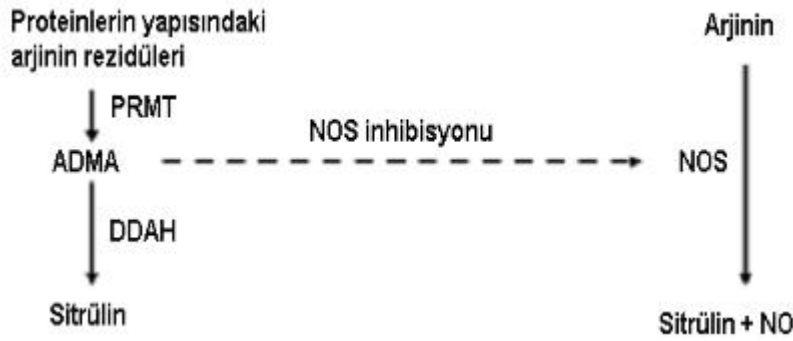
(NO); platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücresel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder. NO'nun fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstriksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyonu başlar(60,61).

### 2.5.2. Asimetrik dimetilarginin(ADMA):

Endojen Nitrik Oksit Sentaz (NOS) inhibitörüdür. ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller bunun sonucunda lokal NO sentezini engelleyerek endotel disfonksiyonuna ve vazospazma yol açar. Plazma ADMA 1.75 μmol/L 'nin üzerindeki değer olarak belirlenmiştir. ADMA düzeyinin artması durumunda NOS aktivitesinin baskılanmasına ve NO düzeyinin düşmesine neden olur(62,63).



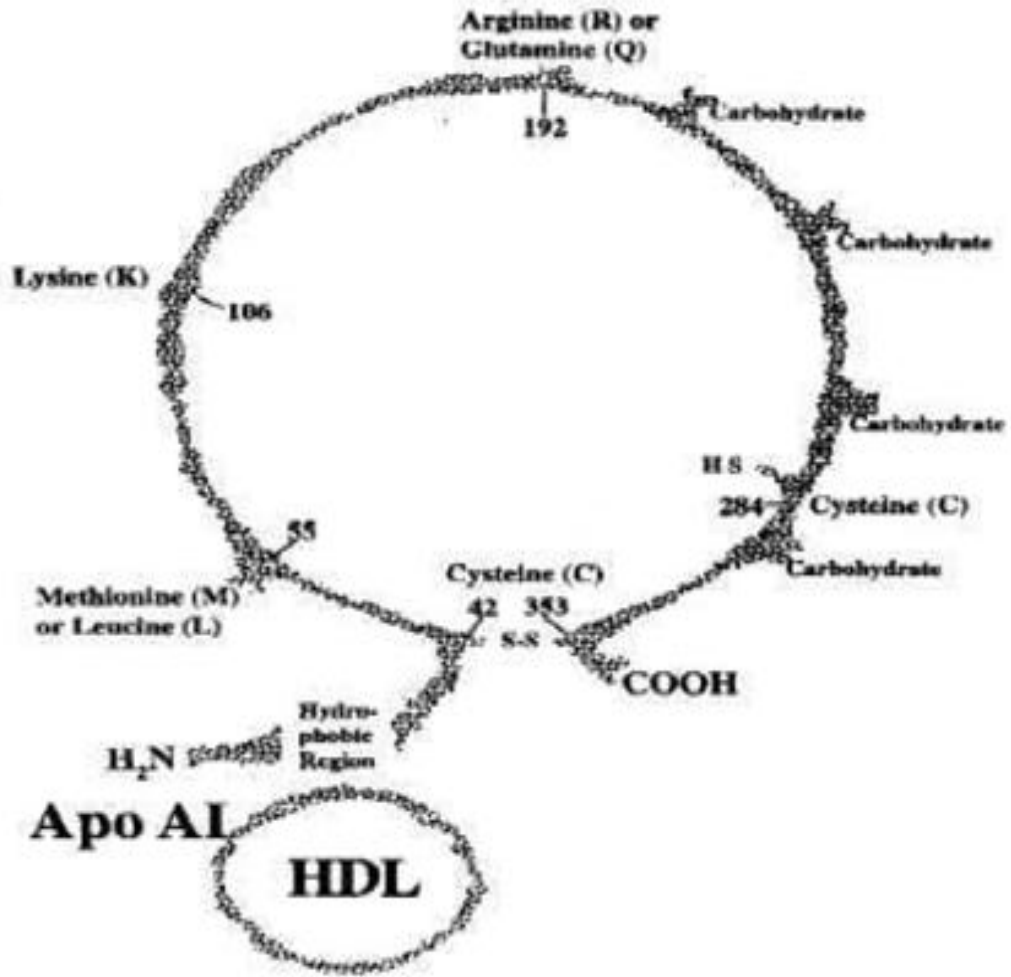
ekil 2. Arjininin metillenmi formlarının sentezi ve formları.



ekil 3. ADMA nın NOS inhibisyonu.

### 2.5.3.Paraoksanaz(PANX):

Paraoksanaz enzimi; karaci erde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan, Ca ba ımlı, HDL ile ili kili, 354 aminoasit içeren, glikoprotein yapıllı antioksidan fonksiyona sahip oldu u dü ünülen bir enzimdir(64).



ekil 4. Paraoksanazın yapısı.

Paraoksonaz aktivitesi, yeni do anlarda ve prematüre bebeklerde yeti kindekinin yakla ık yarısı kadardır. Do umdan yakla ık bir yıl sonra eri kindeki düzeyine ula ır ve hayat boyu de i meden devam eder(65).

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye etti i pek çok çalı ma ile göstermi tir. HDL, LDL' yi oksidasyondan koruyabilme yetene ine sahiptir. Çe itli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır(66).

Vücutta meydana gelen radikallerin oksidatif etkileri antioksidan sistem tarafından engellenmektedir. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması

oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda protein, lipit, nükleik asit ve enzimlerin yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır(67).

#### **2.5.4.Malonildialdehit(MDA):**

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. Üç ya da daha fazla çift ba içeren ya asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir(68).

Olu an MDA, hücre membranlarından iyon alı veri ine etki ederek membrandaki bile iklerin çapraz ba lanmasına yol açar ve iyon geçirgenli inin ve enzim aktivitesinin de i imi gibi olumsuz sonuçlara neden olur(69,70).

#### **2.5.5. Total Oksidatif Statü(TOS) ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./lt):**

Erel tarafından geli tirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Vücuttaki total oksidatif stres durumunu ölçer(71).

#### **2.5.6. Total Antioksidatif Statü(TAS) (mmol Trolox-Eqv./lt):**

Erel tarafından geli tirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere kar ı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur(72).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalı maya Ekim 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran miad gebelerden, a) a) idaki özellikleri taşıyan 32 gebe kontrol grubu ve 33 gebe induksiyon grubu olarak ikiye ayrıldı. Toplam 65 miat gebe dahil edildi.

Bu prospektif kontrollü çalı ma için Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

#### **Kontrol grubu**

- 1-) Verteks pozisyonda tek, canlı, term fetus olması
- 2-)Herhangi bir obstetrik patolojinin (IUGR, oligo veya polihidramnions, fetal anomali gibi.) olmaması
- 3-) Maternal sistemik bir hastalığın olmaması
- 3-) Klini imizde veya klini imize gelmeden önce hariçte bir merkezde induksiyon ajanı alınmamış olması
- 4-) OI,IUI,IVF VE ICSI gibi yardımcı üreme teknikleri ile gebeliğin oluşması.
- 5-) Eskiden geçirilmiş sezaryen operasyonu veya uterus cerrahisi olmaması

#### **Çalı ma grubu**

- 1-) Verteks pozisyonda tek, canlı, term fetus olması
- 2-) Yapılan NST de 30 dk. boyunca iki den fazla kontraksiyonun olmaması.
- 3-) Bishop skorunun <6 olması
- 4-)Herhangi bir obstetrik patolojinin (IUGR, oligo veya polihidramnions, fetalanomali gibi.) olmaması

5-) Maternal sistemik bir hastalığın (Diabetes mellitus, Hipertansiyon, astım, kanser gibi.) olmaması

6-) Klini imize gelmeden önce hariçte bir merkezde indüksiyon ajanı almaması

7-) OI, IUI, IVF VE ICSI gibi yardımcı üreme teknikleri ile gebeliğin olumaması.

8-) Eskiden geçirilmiş sezaryen operasyonu veya uterus cerrahisi olmaması

9-) Klini imize gelmeden önce hariçte bir merkezde indüksiyon ajanı almaması

10-) Oksitosin kullanımına ait anormallikler veya kontrendikasyon

Bu hastaların gestasyonel yaşı, son adet tarihlerine ve erken haftadaki ultrasonografik bulgularına göre belirlendi. Yaşı, gravida, parite, ek hastalık durumları, sezaryen sectio hikâyesi, gebelik takip durumları, gebeliğin spontane mi yoksa tedavi gebeliği mi olduğunu soruldu ve bilgiler kaydedildi. Çalımızda preeklampsi ve IUGR gibi riskli gebelikler, diabet, koroner kalp hastalığı, kronik hipertansiyon gibi ek hastalığı olan gebeler ve tedavi gebeliği, IVF gibi kıymetli gebelikler çalımızdan bırakıldı. Yapılan maternal hemogram, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tahlilinde anormal sonuç olan gebelerde çalımızdan alınmadı.

Bu seçilen gebelerden 32 gebe herhangi bir indüksiyon ajanı(oksitosin ve diğer.) almadan spontan doğum eylemi balyayan ve vajinal yolla doğum yapan gebeler idi(Kontrol Grubu). 33 gebe ise term doğumu veya elektif (aile isteği ve sosyal nedenler) endüksiyonla doğum indüksiyonu(oksitosin) balyayan ve vajinal yolla doğumu gerçekleştiren gebeler idi(Çalımız Grubu).

Spontan doğum eylemi balyayan, uterin kontraksiyonları servikal silinme ve açılmaya yeterli olan gebeler doğum salonuna alındı. Yakın travay takibi yapıldı. Doğum gerçekleştirene kadar herhangi bir indüksiyon ajanı verilmedi.

Yapılan servikal muayenede bishop skoru 6'nın altında olan, tokografide 30 dakika içerisinde 2 den az kontraksiyon saptanan, NST'de normal fetal kalp atım hızı (FHR) ve variabilitesi gösterilen hastalara indüksiyon başlandı.

İndüksiyon için 1 adet ampül oksitosin ( 5 IU/ml sentetik oksitosin; DEVA ilaç san.) 500 cc %0,9 NACL içinde 2mlU/dk IV infüzyon şeklinde başlandı. Etkif uterusün kontraksiyonların oluşmasına kadar 20 dk arayla doz 2 mlU/dk arttırıldı. Ortalama maksimum doz 20 mlU/dk verildi. Etkif kontraksiyonlar 2 ardı ık 10 dakikalık pencere için 10 dakikada 3-4 kez sıklı ına ulaşmı sa, kasılmaların sıklı ı azalmadı ı sürece, oksitosin infüzyonu arttırılmadı. Do um gerçekte inceye kadar indüksiyona bu dozlar ile devam edildi. İndüksiyon sırasında verilen indüksiyon ajanının dozu ve oluş an kontraksiyonlar dökümante edildi.

Kontraksiyonların efektifitesi de erlendirilirken yüksek iddetteki kasılmalar tokografide geni li i 0,6 cm ve 30 saniye süren, dü ük iddetteki kasılmalar ise tokografide geni li i < 0,6 cm ve < 30 saniye süren kontraksiyonlar olarak tanımlandı(73). Dü ük iddetteki kasılmaların kesinlik nedeniyle kaydedilmesi zor oldu u ve serviks de i ikli ini etkilemedi i için, yüksek iddetteki kasılmalar ölçüldü (73).

Bütün hasta grupları, belli aralıklarla vaginal muayene yapıldı. Fetüsler kardiotokograf ile yakın izleme alındı. Kardiotokografik bulgular de erlendirilirken; bazal fetal kalp hızı 120–160 atım/dk olarak kabul edildi. 160 atım/dk'nın üzeri fetal ta isistol olarak de erlendirildi. 2 dakikadan daha sık aralıklarla gelen veya 90sn.den uzun süren kontraksiyonların varlı ı hiperstimülasyon olarak de erlendirildi(74).

Hiperstümülasyon durumlarında indüksiyon dozu American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından önerilen oksitosin infüzyon doz protokolüne göre azaltıldı ve takip tokografide 10 dk. aralıklı pencerelerde 3-4 kontraksiyon başlandı ında bu dozdan devam edildi(74).

**Tablo 3.** ACOG tarafından 1996 yılında oksitosin ba langıç ve artırma dozlarıyla ilgili bir tablo.

<b>DOZ</b>	<b>Ba langıç Dozu (mU/dakika)</b>	<b>Doz Artı ı (mU/dakika)</b>	<b>Dozaj Aralı ı (dakika)</b>	<b>Maksimum Doz (mU/Dakika)</b>
<b>Dü ük doz</b>	<b>0.5-1</b>	<b>1</b>	<b>30-40</b>	<b>20</b>
<b>Alternatif dü ük Doz</b>	<b>1-2</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>40</b>
<b>Yüksek doz</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>40</b>
<b>Alternatif yüksek Doz</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>32</b>

Kontrol grubu ve do um indüksiyonu alan her iki grupta servikal açıklık tam ve fetal ba seviyesi +2 seviyesine ula tı nda gebeler do um masasına alındı, gereklilik durumuna göre epizyotomi mediolateral açıldı. Do um sonrasında fetal korda cerrahi klemp konulduktan sonra 5 cc kord kanı antikuagülansız düz tüpe alındı. 5 dakika 5000 d/dk. santifürüj edildi. Ayrılan serumlar bekletilmeden ependorf tüplerine aktarıldı ve çalı ma gününe kadar -80 santigrat derecede bekletildi. Bu çalı mada erken perinatal morbiditenin de erlendirilmesi amacıyla Apgar skorlaması kullanıldı. Do um sonrası yeni do an muayenesi, do um a ırlı ı ve sistemik muayene, birinci ve be inci dakika APGAR skorları aynı çocuk doktoru tarafından yapıldı.

statistiksel analizler için veriler SPSS for Windows Version 16.0 programına girildi. De i kenlerin ortalama ve frekans de erleri hesaplandı. Numerik de erlerin normal

da ılıp da ılmadı ına Kolmogrov Smirnov testi ile bakıldı. Normal da ılım gösteren Nitrikoksit(NO), Paraoksanaz(PANX) ve Asimetrik dimetilarginin için Student T testi uygulanırken, normal da ılım göstermeyen Total Oksidatif Statü(TOS), Total Antioksidatif Statü(TAS) ve Malonil Dialdehit(MDA) için Mann Whitney U testi uygulandı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Çalı mada kullanılan K T lerin çalı ma yöntemleri:**

**ADMA:** Human Asymmetrical Dimethylarginine(ADMA) immunoassay ELISA yöntemi ile Catalog No. CSB-E09298h kitleri kullanılarak çalı ıldı.

**NO:** Colorimetric assay kit yöntemi ile Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay kit tem no:780001 03/30/2011 Cayman chemical company, Ann Arbor, MI ALL rights reserved. Printed in USA kitleri kullanılarak çalı ıldı.

**PANX:** Fully Automated Paraoxonase Activity Measurement Kit yöntemi ile Fully Automated PARAOXONASE ASSAY KIT Product Code: RL0031 Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Sti. kitleri kullanılarak çalı ıldı.

**TAS:** Fully Automated Total Antioxidant Status Assay Kit yöntemi ile Fully Automated 3rd Generation Total Antioxidant Status (TAS) ASSAY KIT Product Code: RL0017 MANUFACTURER: Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Sti. kitleri kullanılarak çalı ıldı.

**TOS:** Fully Automated Total Oxidant Status assay Kit yöntemi ile Fully Automated Total Oxidant Status(TOS) ASSAY KIT Product Code: RL0024 MANUFACTURER: Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Sti. kitleri kullanılarak çalı ıldı.

**MDA:** Fully Automated malonildialdehit assay Kit yöntemi ile çalı ıldı.

#### 4.BULGULAR:

Çalı maya 65 hasta alındı. Çalı madaki 33 hasta indüksiyon alan (çalı ma grubu), 32 hasta indüksiyon almadan spontan do um eylemine giren ve vajinal do um yapan hastalar idi(kontrol grubu). Gruplar; ya , gebelik sayısı, gebelik haftası, fetal birinci ve be inci dakika APGAR de erleri, do um a ırlı ı, do um kilosu, NO, ADMA, MDA, PANX, TAS, TOS, ÜRE, AST, ALT, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit de erleri açısından kar ıla tırıldı.

Tablo 2. De i kenlerin ortalama de erleri ve standart Sapmaları.

	indüksiyon	N	Mean±SD		p
Ya	yok	32	27,1±4,1		0,103
	var oksitosin	33	25,4±4,3		
Gravida	yok	32	4,06	2,199	<b>0,009</b>
	var oksitosin	33	2,73	1,790	
Parite	yok	32	3,03	2,163	0,006
	var oksitosin	33	1,64	1,800	
Gestasyonel Hafta	yok	32	38,5	0,7	0,113
	var oksitosin	33	38,3	0,6	
AGAR 1.dk	yok	32	7,78	0,491	0,315
	var oksitosin	33	7,64	0,653	
APGAR 5.dk	yok	32	9,59	0,560	0,227
	var oksitosin	33	9,42	0,561	
Fetal Do um Kilosu	yok	32	3393,59	370,547	0,147
	var oksitosin	33	3263,64	341,141	
Fetal Boy	yok	32	50,94	1,625	0,173
	var oksitosin	33	50,42	1,370	
NO	yok	32	66,5775	37,84348	

	var oksitosin	33	59,4049	31,12593	0,406
ADMA	yok	32	52,4498	87,48460	
	var oksitosin	33	31,1117	38,68926	0,206
MDA	yok	32	22,7165	13,65409	
	var oksitosin	33	32,7083	14,11328	<b>0,005</b>
PANX	yok	32	1,4891	1,15042	
	var oksitosin	33	3,2858	3,41262	<b>0,006</b>
TAS	yok	32	0,4403	0,15906	
	var oksitosin	33	0,5427	0,17801	<b>0,008</b>
TOS	yok	32	3,40	1,65	
	var oksitosin	33	4,78	2,20	<b>0,007</b>
Anne ÜRE	yok	32	18,59	5,564	
	var oksitosin	33	16,61	6,609	0,195
Anne AST	yok	32	18,38	5,621	
	var oksitosin	33	19,61	4,867	0,350
Anne ALT	yok	32	12,13	6,095	
	var oksitosin	33	14,03	4,877	0,170
Anne HB	yok	32	11,66	1,234	
	var oksitosin	33	11,97	1,185	0,300
Anne HTC	yok	32	35,13	2,791	
	var oksitosin	33	35,33	3,017	0,774
Anne PLT	yok	32	234,1	65,3	
	var oksitosin	33	252,3	58,8	0,241
Anne WBC	yok	32	10,72	2,899	
	var oksitosin	33	10,97	2,352	0,702

P değeri <0,05 'in altında anlamlıdır.

#### **4.1.Hasta ya grubu:**

ndüksiyon alan grubunun ya ortalaması 18 ile 37 arasında de i mekteydi (ortalama ya 28,2±7). Kontrol grubunda ya aralı ı 18 ile 36 arasında de i mekteydi (ortalama ya 25,4±4,3). ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0.103).

#### **4.2.Gebelik haftası:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin gebelik haftası 37-40 hafta arasında idi. (ortalama hafta 38,5±0,7). Kontrol grubunu olu turan gebelerin gebelik haftası ise 37-40 hafta arasındaydı (ortalama hafta 38,3±0,8). ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0.113).

#### **4.3.Do um sayısı:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin do um sayısı 0-7 arası de i mekteydi (ortalama sayı 1,64±1,8). Kontrol grubunu olu turan gebelerin do um sayısı 0-9 arasındaydı (ortalama sayı 3,03±2,163). ki grup arasında istatistiki bir fark saptandı(p=0.063).

#### **4.4.Gebelik sayısı:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin gebelik sayısı 1-8 arasında de i mekteydi (ortalama sayı 2,73 ±1,79 ). Kontrol grubunu olu turan gebelerin gebelik sayısı ise 1-9 arasındaydı (ortalama sayı4,06 ±2,199). ki grup arasında istatistiki bir fark saptandı(p=0,006).

#### **4.5.Fetal APGAR de erleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin fetal APGAR birinci ve be inci dakika de erleri 7-10 arasında de i mekteydi (ortalama 8,64 ±1,36 ). Kontrol grubunu olu turan gebelerin fetal APGAR de erleri 8-10 arasındaydı (ortalama 8,81 ±1,199). ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0,315).

#### **4.6.Fetal do um kilosu:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerden do an bebeklerin do um kilosu 2400-3800 gr arasında de i mekteydi (ortalama kilo 3263,64 ±341,14 gr ). Kontrol grubunu olu turan gebelerden do an bebeklerinin do um kilosu 2700- 3875 gr arasındaydı(ortalama kilo 3393,5 ± 370,54 gr ). ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0,147).

#### **4.7.Fetal boy ölçüleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerden do an bebeklerin boyu 47-52 cm arasında de i mekteydi (ortalama boy 50,42±1,370 cm ). Kontrol grubunu olu turan gebelerden do an bebeklerinin boyu 49-52 cm arasındaydı (ortalama boy 50,9 ±1,625 ). ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0,173).

#### **4.8.NO düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin NO ortalaması 59,404±31,125. Kontrol grubunu olu turan gebelerin NO ortalaması 66,5775± 37,843. ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0,406).

#### **4.9.ADMA düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin ADMA de erlerinin ortalaması 31,1117±38,68926. Kontrol grubunu olu turan gebelerin ADMA de erlerinin ortalaması 52,4498±87,48460. ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(P=0,206 ).

#### **4.10.MDA düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin MDA de erleri ortalaması 32,7083±14,11328. Kontrol grubunu olu turan gebelerin MDA de erleri ortalaması 22,7165±13,65409. ki grup arasındaki MDA de erlerinde istatistiki bir fark vardı(p=0,005).

#### **4.11.PANX düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin PANX de erleri ortalaması 3,2858±3,41262. Kontrol grubunu olu turan gebelerin PANX de erleri ortalaması

1,4891±1,1504. ki grup arasındaki PANX de erlerinde istatistiki bir fark saptandı(p= 0,006).

#### **4.12.TAS düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin TAS de erleri ortalaması 0,5427±0,17801. Kontrol grubunu olu turan gebelerin TAS de erleri ortalaması 0,4403±0,15906. ki grup arasındaki TAS de erleri arasında istatistiki bir fark saptandı (p=0,017).

#### **4.13.TOS düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin TOS de erleri ortalaması 3,4±1,65. Kontrol grubunu olu turan gebelerin TOS de erleri ortalaması 4,78±2,20. ki grup arasında istatistiki bir fark saptandı(p=0,007).

#### **4.14.Hematokrit (Htc) düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin Htc de erleri ortalaması 35,33± 3,017. Kontrol grubunu olu turan gebelerin Htc de erleri ortalaması 35,13±2,791. ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p= 0,774).

#### **4.15.Hemoglobin(Hb) düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin Hb de erleri ortalaması 11,97± 1,185. Kontrol grubunu olu turan gebelerin Hb de erleri ortalaması 11,66±1,234. ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0,300 ).

#### **4.16.Trombosit düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin trombosit de erleri ortalaması 252,3±58,8. Kontrol grubunu olu turan gebelerin trombosit de erleri ortalaması 234,1±65,3. ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı(p=0,241).

#### **4.17.Lökosit düzeyleri:**

ndüksiyon alan grubu olu turan gebelerin lökosit de erleri ortalaması  $10,97 \pm 2,352$ . Kontrol grubunu olu turan gebelerin lökosit de erleri ortalaması  $10,72 \pm 2,899$ . ki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı. ( $p=0,702$ )

**4.18.ALT-AST ve ÜRE düzeyleri:** ndüksiyon alan ve kontrol grubu arasında ALT-AST ve ÜRE düzeyleri yönünden anlamlı bir fark saptanmadı.

## 5.TARTI MA

Gebelik yüksek metabolik ihtiyaç ve doku oksijeni için artımı gereksinimlerinin e lik etti i fizyolojik bir durumdur (76). Bu artımı oksijen ihtiyacı beraberinde serbest radikal olu umundaki bir artı ı getirmektedir (77). Normal gebe kadınlarda oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu gebe olmayan kadınlara göre artımı tır. Çünkü kontrolsüz olu umlar ilave bir oksidatif stres ile sonuçlanır ki bu hücre yapısında hasara yol açar ve major maternal ve fetal morbiditeye yol açar(77). Plasenta majör serbest radikal kayna ıdır. Ancak gebeli in ilerleyi i ile beraber NO, PANX, katalaz, GPx, GSH gibi antioksidanlar da artmaktadır ve böylece serbest radikaller kontrol altına alınabilmektedir (78,79).

Do um eyleminin indüksiyonu modern kadın do um hekimli inin vazgeçilmez bir uygulamasıdır. Do um indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanımı günümüzde en çok uygulanan ve kabul gören yöntemdir(75).

Oksitosin ile do um indüksiyonunda oksidatif stresin artıp artmadı ı da merak konusudur.

Çalı mamızda do um indüksiyonu verilen gebelerde okdidatif stres durumunu ölçmek ve vücudun bu duruma vermi oldu u antioksidatif yanıtı de erlendirme i amaçladık.

Apgar skoru perinatal morbiditenin de erlendirilmesinde fetal asfiksini keskin bir belirteci olmamasına ra men basitli i ve tekrarlanabilirli i nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır(80).

Literatür bilgileri de erlendirildi inde bu konu ile ilgili yeterli çalı ma yapılmadı ını gördük. Silberstein ve arkadaş larının yaptı ı çalı mada oksitosin ile indüklenen gebelerde antioksidan olan glutatyon (GSH) seviyesinin oksidatif strese ba lı olarak azaldı ı ancak hücrel hasarın olmadı ı gözlemlenmi tir.

Ölçümünü ve kararlaştırılmasını yaptığımız oksidan belirteçler TOS, MDA, ADMA ve vücudun antioksidan cevabını gösteren TAS, NO, PANX birçok araştırmacı tarafından birçok farklı klinik durumda çalışılmıştır. Ancak bu markırlar doğum induksiyonu alan ve spontan doğum eyleminde olan hastalarda çalışılmamıştır.

Tek bir parametrenin farklı stres durumlarından etkilenebileceği göz önünde bulundurularak çalışmamızda birden fazla parametreyi çalışmayı amaçladık.

Çalışmamızda TOS ve TAS de erleri induksiyon alan grupta induksiyon almayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. TOS de erleri ile birlikte TAS de erlerinin yükselmesi oksidatif stres karşısında vücutta antioksidan mekanizmanın çalışması ve kompanse etmesini düşündürmektedir.

Fetal distresin bir göstergesi olan APGAR bir ve beinci dakika de erlerinin her iki grup arasında anlamlı farkın olmaması da antioksidan mekanizmanın oksidatif durumu kompanse etmesini açıklayabilir.

Vural ve arkadaşlarının 1999'da yaptıkları çalışmada 25 gebe olmayan kadın ile 25 normotansif gebe kontrol grubu olarak seçilmiş ve 120 habitüel abortus öyküsü mevcut, gebe olmayan kadınlar da hasta grubunu oluşturmuştur. Vural ve arkadaşları tarafından artmış oksidatif stresin habitüel abortus sebebi olabileceği gibi, habitüel abortusun da oksidatif stres artışına sebep olabileceği kanaatine varılmıştır(81-82).

Habitüel abortuslu hastalarda TOS artışı ve TAS azalması saptanmıştır. Artan TOS de erlerini kompanse edecek TAS de erlerinin artmadığı bunun sonucu olarak hastada habitüel abortus oluştuğuna kanaatine varılmıştır. Tekrarlayan erken dönem gebelik kayıplarında, sebebi bilinmeyen infertilitede ve preeklampsi etiyolojisinde de plesental hasarlanmaya sebep olan bozulmuş TOS / TAS oranı suçlanmaktadır(81).

### **Nitrikoksit(NO):**

Yapılan birçok çalışmada antioksidan olarak NO'nun, normal seyri dışında seyreden (preeklampsi, eklampsi, hellp, gebelik kolestazi, gestasyonel DM vb.) gebeliklerde düşük olduğu gösterilmiştir.

Yaptığımız çalışmada NO de erleri indüksiyon alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiki bir fark saptanmadı. Bu durum her iki grupta antioksidan mekanizmanın yeterli düzeyde çalışması veya NO düzeyinde de değişiklik olacaktır stres durumunun olumsuz madde kanaatine varıldı.

Seligman ve arkadaşları hipertansif gebeliklerin patogeneğinde nitrik oksidin rolünü araştırmak için yaptıkları çalışmada iddetli preeklampsisi olan gebelerde NO seviyeleri sağlıklı gebelere oranla daha düşük bulunmu (82). Benzer şekilde Conrad ve arkadaşlarının yaptığı oldu u bir çalışmada NO ve buna ek olarak NO in ikinci habercisi olan cGMP düzeyleri preeklamptik gebelerde düşük bulunmu (83).

Bir antioksidan olan NO seviyesinin normal sınırlarda olması sağlıklı bir gebelik ve sağlıklı bir yeni doğan için gereklidir.

#### **Paraksonaz(PANX):**

Yapılan birçok çalışmada düşük paraoksanaz seviyesinde HDL ve LDL oksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. Artmış HDL ve LDL oksidasyonunun ise arteroskleroz başta olmak üzere birçok kardiovasküler patolojiler için risk faktörüdür(84).

Pre-eklampsinin karakteristik patolojik lezyonu plesentada oluşan fibrin depozitleri, akut atherosis ve trombozdur(85).

Sağlıklı bir gebelik için hem annenin vasküler yapısının hem de plesental yataktaki damar fonksiyonlarının normal olması gerekmektedir.(86).

Gebelikte antioksidan olarak paraoksanazın etkisi bu noktada önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda, indüksiyonu alan grupta PANX de erleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

Antioksidan görevi olan PANX ın yaptığımız çalışmada yüksek çıkması indüksiyon ile annede oluşan stres ve bunun sonucu oluşan oksidatif durumu nötralize etmek için vücut tarafından verilen bir savunma mekanizması olduğu düşünüldü.

İlk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampitik gebelerde PANX aktivitesini normal gebelere kıyasla daha düşük bulmuşlardır(87).

Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PANX hafif ve iddetli preeklampsi olgularında serum paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri normal gebelere göre daha düşük, lipid hidroperoksid (LOOH) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde paraoksonaz ile LOOH arasında negatif ilişki olduğu görülmüştür (88).

### **Asymmetric dimethylarginine (ADMA):**

Oksidatif stres, ADMA yapımında ve yıkımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır. Preeklampsi-ADMA ilişkisini ilk kez Fickling ve arkadaşları göstermişlerdir(89)

Çalışmamızda indüksiyonu alan grubun ADMA değerleri ile kontrol grubunun ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan benzer çalışmalarda;

Pettersson ve arkadaşları preeklampsi hastalardaki ADMA konsantrasyonunu sağlıklı gebe kadınlara göre anlamlı miktarda yüksek olduğunu, yüksek ADMA konsantrasyonlarının, preeklampsinin klinik belirtilerinden daha önce geliştiğini, kadınlarda anormal uterin arter Doppler dalgalarıyla birlikte olduğunu göstermişlerdir (90,91).

Alaçam ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada preeklampitik gebeler ile kontrol grubu olarak seçilen normotansif gebelerin kord kanında ADMA değerlerini çalışmışlardır. Preeklampitik gebelerin kord kanında ADMA değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (92).

Oksitosin ile indüksiyon durumunda oluşan oksidatif stresin vücut tarafından bir savunma mekanizması olarak oluşan antioksidan mekanizma ile kompanse edildiği; fakat pre-eklampsi gibi daha ağır stres durumlarında yüksek çıkması, antioksidan mekanizmasının oluşan oksidatif stresi kompanse etmede yetersiz kaldığı düşünüldü. Bu sonuç ile indüksiyonun anne adaylarında stres oluşturabildiği; fakat oluşan bu

stres durumunun vücut tarafından oluşturulan antioksidan savunma sistemi ile kompanse edilebilir bir seviyede olduğunu düşünüldü.

### **Malondialdehit (MDA):**

Lipid peroksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA), hücrenin yapı ve fonksiyonlarını bozabilir. MDA, biyokimyasal olarak tayinin kolay ve doğru olarak yapılabilmesinden dolayı, vücutta lipid peroksidasyon düzeyinin tespitine yönelik çalışmalarda en çok tercih edilen parametre olmuştur (93).

Çalışmamızda indüksiyonu alan grubun MDA seviyeleri, kontrol grubuna göre daha yüksek ve her iki grup arasında MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesinin indüksiyon alan grupta yüksek çıkması indüksiyonun anne ve bebek üzerine bir stres oluşturduğunu ve stresin indüksiyon alan grupta daha fazla lipid peroksidasyonuna ve lipid peroksidasyonu son ürün olan MDA seviyesinin daha yüksek çıkmasına yol açtığını ekleninde yorumlandı.

Noyan ve arkadaşlarının yaptığı oldukları çalışmada preeklampsi gebe ve normotansif gebe grupları karşılaştırılmıştır. Preeklampsi gebe grubunda serum ve eritrosit MDA seviyeleri normotansif gebe grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (94).

Başka bir çalışmada Lurie ve arkadaşları elektif ve acil sezeryan sectio sonrası fetal kort kanında MDA ölçümü yaptılar. Yaptıkları ölçümünde acil sezeryan sectioya alınan anne bebeklerinin kort kanında MDA seviyesi belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (95)

Silberstein ve arkadaşlarının yaptığı oldukları ve çalışmaları prensibi bakımından çalışmamıza çok benzeyen bir çalışmada antioksidan olan Glutathione (GSH) seviyesi oksitosin ile doğum eylemi desteklenen anne bebeklerinin kort kanında daha düşüktü; vücut için oksidatif etkisi olan MDA ise daha yüksek bulunmuştur (96). Silberstein ve arkadaşları çalışmamızın sonucunda belirttikleri görüşü; doğum indüksiyonunun anne ve yeni doğan üzerine oksidatif stres oluşturduğunu fakat vücut

tarafından oluşturulan antioksidatif savunma mekanizmasının bu oksidatif durumun hücrelere zarar vermesini önlediği bildirilmiştir. Bu çalışmada plazma ve kırmızı kan hücreleri (RBC) malondialdehit düzeyleri (MDA) lipid peroksidasyon için ölçülmüştür; RBC'nin hücre geçirgenliği için fenol kırmızısının hücre içine alımı değerlendirilmiştir. Hücre zarlarında permabilite açısından fark olmadığı görülmüştür. Oksitosin ile indüksiyonun vücutta oksidatif stres oluşturduğu fakat bu oksidatif stresin hücre hasarına yol açmadığı görülmüştür.

Yeni doğan muayenesinde her iki grup APGAR skorları birinci dakika yedi ve üzeri; beinci dakika dokuz ve üzeri idi. Her iki grup arasında birinci ve beinci dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

## **6.Sonuç:**

Çalışmamızda oksitosin ile doğum indüksiyonu alan anne bebeklerinde oksidatif stres belirteçlerinin arttığı izlendi; fakat indüksiyonun yeni doğan APGAR sonuçları üzerine olumsuz etkisi olmadığı görüldü. Doğum indüksiyonunun anne ve fetus üzerine etkilerini daha iyi anlayabilmemiz için konuyla ilgili daha geniş serilerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **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 Jun; 45(6):469-75.
2. Coonrod DV, Bay RC, Kishi GY. The epidemiology of labor induction: Arizona, 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar; 184(4):780-2.
3. Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD; U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Births: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep.* 2003 Jun 25;51(11):1-20.
- 4-Sanchez-Ramos L. Induction of labor. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005Jun;32(2):181-200.
5. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn- a 30 years perspective. *Biol Neonate* 2005; 88(3):228-236
6. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, zumi H: Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin in Perinatol* 1995; 19: 41-45.
7. Moore TR: Patterns of human uterine contractions: mplications for clinical practise. *Semin in Perinatol* 1995; 19: 64-72.
8. Olsan DM, Mijovic JE, Sadowsky DW: Control of human parturition. *Semin in Perinatol* 1995;19: 52-53.
9. Mitchell BF, Wang S: Changes in 17 beta-20 alfa hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1377-1385.

10. Chibbar R, Hokirk R, Mitchel B: Sulfhydrylase activity for estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate in human fetal membranes/decidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol* 1986; 62: 90-94.
11. Moore TR, Iams JD, Creasy RK: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;83: 517-523.
12. Lockwood CJ: Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk and preventative therapies. *J Matern Fetal Medicine* 1994;6: 7-18.
13. Warren WB, Patrick SL, Goland RS: Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1198-1207.
14. Rodney K. Edwards, MD and Douglas S. Richards, MD Preinduction Cervical Assessment *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 433-39.
15. 41. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000451.
16. Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003250.
17. Bricker L, Lucas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002862.
18. Perry KG Jr, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jun;178(6):1333-40.
19. 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 Jan;104(1):29-32.

20. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1039-44.
21. Mullin PM, House M, Paul RH, Wing DA. A comparison of vaginally administered misoprostol with extra-amniotic saline solution infusion for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):847-52.
22. Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam SS. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997 Apr;23(2):171-7.
23. Theobald GW, Graham A, Campbell J. The use of posterior pituitary extracts in 61 physiological amounts in obstetrics. *Br Med J.* 1948; (2): 123-125
24. 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 Dec;205(2):949-57
25. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1;150(3):225-8.
26. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low- dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1):111-6.
27. ACOG technical bulletin. Induction of labor. Number 217--December 1995 (replaces no. 157, July 1991). American College of Obstetricians Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 Apr;53(1):65-72.
28. Crane JM, Young DC, Meta-analysis of low-dose versus high-dose oxytocin for labor induction. *J Soc Obstet Gynecol Can.* 1988; 20: 1215-1223.
29. Willcourt RJ, Pager D, Wendel J, Hale RW. Induction of labor with pulsatile oxytocin by a computer-controlled pump. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Feb;170(2):603-8.

30. Sanchez-Ramos L, Hsieh E, Pharmacological methods for cervical ripening and labor induction. *Current Women's Health Reports* 2003;3:55- 60.
31. De Ruiter J, Prostaglandines and Eicosanoids. *Principles of Drug Action*, Fall, p: 112-116;2002.
32. Katzung BG, *Basic and clinical pharmacology*. p803-815. Appleton & Lange, 1995.
33. Speroff L, Glass R, Kase NG *Clinical Gynological Endocrinology and infertility*. 62 Sixth edition, Baltimore, p351,378,492. 1994.
34. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002865.
35. Mainprize T, Nimrod C, Dodd G, Persaud D. Clinical utility of multiple dose administration of prostaglandin E2 gel. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:341 -3.
36. McLennan AH. The role of the hormone relaxin in human reproduction and pelvic girdle relaxation. *Scand J Rheumatol*.1991; 88(supp); 7-15.
37. Crane JM, Young DC, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D. Excessive uterine activity accompanying induced labor. *Obstet Gynecol*. 2001 Jun;97(6):926-31
38. 55. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*. 1988;63: 381–388.
39. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem*. 1984;3: 222-226.
40. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem*. 1995;42: 18–19. 63
41. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci*. 1984;41: 157-162.
42. Canbas A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No:78.Ç. Ü.Adana. 1983;345:443-67.

43. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free Radical, Aging and Dejenervative Diseases*. Free. Rad. Biol. Med. 1986;427–456.
44. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987;44: 227–253.
45. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biophysics Acta*. 1987;921:457–464.
46. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med*. 1997;156:341–347.
47. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem*. 1992;286:607–611.
48. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26: 351–357.
49. Akkus . Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Da ıtım, Konya. 1995:1-15.
50. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res*. 1992;16: 75–87.
51. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester. 1993;19-39.
52. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991;281:9–19.
53. Totter, JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980;77: 1763–1767.
54. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. *J Clin Chem*. 1992;36: 66–70.

55. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J Clin Med.* 1994;125: 26–37.
56. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119: 109-11.
57. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem.* 1989;183: 16-20.
58. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med.* 1991;91: 14–22.
59. Seven A, inci F, Civelek S, Burçak G, inci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda incelenmesi. *Türk ORL Arsivi.* 1998;36: 33–36.
60. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA, Nitric Oxide. *Physsiology, pathophysiology and Pharmacology, Pharmacol reviews* 1991; 43: 109 -37.
61. Lancaster J. Nitric Oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press nc. 1996 California - USA
62. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–575.
63. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004;24: 1023-1030.
64. Juretic, D, Tadijanovic, M, Rekec, B, Simean-Rudolf, V, Reiner, E, Baricic, M. (2001) Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci.* 42, 146-150.
65. Li, W.F, Costa, L.G, Furlong, C.E. (1993) Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health.* 40, 337-346.

66. Primo-Parma, S.L, Sorenson, R.C, Teiber, J, La Du BN. (1996) The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family. *Genomics*, 33, 498-509.
67. Mackness, M.I, Mackness, B, Durrington, P.N, Connelly, P.W, Hegele, R.A. (1996) Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 7, 69-76.
68. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *AnnIntern Med* 1987;107:526-45.
69. Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995;6: 205-28.
70. Torun M, Yardým S, Gönenç A, Sargın H. Çe itli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya dergisi* 1995;20: 1-7.
71. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38: 1103-11.
72. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37: 277-85.
73. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low- dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol*. 1992 Jul;80(1):111-6.
74. ACOG technical bulletin. Induction of labor. Number 217--December 1995 (replaces no. 157, July 1991). American College of Obstetricians Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Apr;53(1):65-72.
75. Cunningham F.G. Gant N.F., Leveno, K.J., et al., *Williams Obstetrics*. 21th ed. Nobel Tıp Kitabevi, 2005, s:40, 267-72, 470-81, 872.
76. Spatling L, Fallenstein F, Huch A, Huch R, Rooth G, The variability of cardiopulmonary adaptation to pregnancy at rest during exercise. *Br J Obst gynecol* 1992; 99: 1-40.

77. shibara M. Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and of patients with toxemia of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1978; 84: 1-9.
78. 6. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clin Biochem* 2004; 37: 112-9.
79. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin Biochem* 2005; 47: 119-129.
80. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138:798-803.
81. Vural P, Akgül C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin Chim Acta* 2000; 295: 169-77.
82. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB, The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstetric Gynecol*. 1994; 171:944-8
83. Conrad KP, Kerchner L J, Moster MD. Plasma and 24-h NO(x) and cGMP during normal pregnancy and preeclampsia in women on a reduced NO(x) diet. *Am J Physiol*. 1999; 277: F 48-5
84. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis*; 1995; 115: 243- 53.
85. Manten GT, van der Hoek YY, Marko Sikkema J, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, Franx A. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med Hypotheses*; 2005: 64: 162- 9.
86. Villar K, Say L, Gulmezoglu AM, Merialdi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Crichtley H, Maclean AB, Poston, Walker JJ, eds. *Preeclampsia*. London: RCOG Press; 2003: 189- 207.

87. Changes in serum paraoxonase activity, calcium and lipid profiles in pre-eclampsia, a preliminary study. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011; 8: 169- 74
88. Paraoxonase and Arylesterase Activities in Patients with Preeclampsia. *The Eurasian Journal of Medicine EAJM*: 40, April 2008
89. Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet* 1993; 342:242-3.
90. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 808-13. [Özet]
91. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in pregnant woman who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; 361:1511-7. [Özet]
92. The metabolism of asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and its relationships between oxidative injury, endothelium damage and several diseases. *Hacettepe tıp dergisi*.2008; 55: 265-13.
93. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stress in the Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 336-340.
94. The lipid peroxidation and antioxidant status in pre-eclampsia and healthy pregnancy. Tevfik NOYAN and all. *T Klin J Med Sci* 2002, 22: 461-465
95. S. Lurie, Z. Matas, M. Boaz, A. Fux, A. Golan, and O. Sadan, "Different degrees of fetal oxidative stress in elective and emergent cesarean section," *Neonatology*, vol. 92, no. 2, pp. 111–115, 2007.
96. Naomi Schneid-Kofman,<sup>1, 2</sup> Tali Silberstein,<sup>1</sup> Oshra Saphier,<sup>3</sup> Iris Shai,<sup>4</sup> Dorith Tavor,<sup>3</sup> and Ariela Burg<sup>3</sup> Labor Augmentation with Oxytocin Decreases Glutathione Level *Obstet Gynecol Int*. 2009;2009:807659. Epub 2009 Apr 16.