



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**MULTİPAR GEBELERDE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT
İNDEKSİ'NİN DOĞUM İNDÜKSİYON BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE
ROLÜ**

Dr. nal BAŞARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2023**



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**MULTİPAR GEBELERDE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT
İNDEKSİ'NİN DOĞUM İNDÜKSİYON BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE
ROLÜ**

Dr. Ünal BAŞARAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Asistanlığıma başladığım ilk günden itibaren bizlere mesleki anlamda her zaman destek olan saygıdeğer başhekimimiz Doç. Dr. Çağanay SOYSAL'a,

Klinik içerisinde her daim deneyimleriyle bize yol gösteren, eğitimlerimize sürekli güncel verilerle katkı sunan, tez çalışmamın tamamlanmasında sayısız destekleri olan, kıymetli klinik şefimiz, tez danışmanım Doç. Dr. Elif YILMAZ'a

Mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bizi aydınlatan değerli hocalarım Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN, Doç. Dr. Zehra VURAL YILMAZ, Doç. Dr. Osman AŞICIOĞLU, Doç. Dr. İsmail Burak GÜLTEKİN, Doç. Dr. Pınar TOKDEMİR ÇALIŞ ve Op. Dr. Özkan HAYİT'e

Kadın Hastalıkları ve Doğum branşının ilk sütüründen en zor vakasına kadar her aşamasında katkıları olan, bir hamura şekil verir gibi bizlere cerrahi nosyon kazandıran, meslek hayatımda her zaman özel bir yeri olacak olan Op. Dr. Oğuz ÖZDEMİR'e,

Bizlere her daim mesleki katkı sunan klinikteki uzman hekimlerimize,

Bir sürü zorluğun üstesinden beraber geldiğimiz başta Dr. Ömer ÇALIŞKAN olmak üzere asistanlığım süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Mutlu ve başarılı hayatımın mimarları annem Esmehan BAŞARAN, babam Kemal BAŞARAN, abilerim Gökhan, Ümit ve ablam Betül'e

Her zaman güçlü olduğumu hissettiren, can yoldaşım, ikiz kardeşim Dr. Kenan BAŞARAN, eşi Dr. Alev ve bu tezi yazarken heyecanla dünyaya gelmesini beklediğimiz minik Ayfer'e

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen 20 yıllık dostum Habib SARIKAYA'ya

Asistanlığa başlama fikrinden bitirme aşamasına kadar güler yüzü, sabrı, ve koşulsuz destekleri ile uzmanlığımın en büyük kahramanı, hayat arkadaşım, eşim Aslı BAŞARAN ve ailesi ile varlıkları ile hayatımızı anlamlandıran, yaşam kaynağım çocuklarım Sihem ve Kamer'e

Sonsuz Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Ünal BAŞARAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
GRAFİKLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SERVİKS YAPISI	3
2.2. DOĞUM EYLEMİ	4
2.2.1. Doğum Eylemi Fizyolojisi	4
2.2.2. Doğum Eyleminin Evreleri	4
2.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU TANIMI VE ETYOLOJİSİ	6
2.3.1. Doğum İndüksiyon Tarihi	6
2.3.2. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları	7
2.3.3. Doğum İndüksiyonu Kontrendikasyonları	7
2.4. SERVİKAL AÇILMA VE DOĞUM İNDÜKSİYON YÖNTEMLERİ	7
2.4.1. Non-Farmakolojik Yöntemler	7
2.4.2. Farmakolojik Yöntemler	10
2.4.2.1. Oksitosin	10
2.4.2.1.1. Oksitosin Kullanım Komplikasyonları	11
2.4.2.2. Prostaglandinler	12
2.4.2.2.1. Prostaglandin E2 (PGE2)	13
2.4.2.2.2. Prostaglandin E1 (PGE1)	14
2.4.2.2.3. Relaksin	15
2.4.2.2.4. Mifepriston (RU-486)	15
2.4.2.2.5. Nitrik oksit	15
2.5. SERVİKAL DEĞERLENDİRME	15
2.6. İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER VE SIRI	17

2.6.1. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)	17
2.6.2. Platelet Lenfosit Oranı (PLO)	18
2.6.3. Monosit Lefosit Oranı (MLO)	18
2.6.4. SIRI.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	19
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ.....	19
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	19
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	20
3.5. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ	20
3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ	20
3.7. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ.....	20
3.7.1. Bağımlı Değişkenler	20
3.7.2. Bağımsız Değişkenler.....	20
3.8. VERİLERİN TOPLANMASI	21
3.8.1. İlerlemeyen Eylem Tanısı	21
3.8.2. Hemogram Parametreleri.....	22
3.9. VERİ TOPLAMA FORMU.....	23
Araştırma adı:.....	23
3.10. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	24
3.11. İZİNLER – ETİK KONULAR.....	24
3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİKSEL VERİLER	25
4.2. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER	28
4.3. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ SIRI ve DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER.....	29
5. TARTIŞMA.....	32

6. SONUÇLAR.....	37
7. KAYNAKLAR.....	39



KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)
C/S	: Sezaryen ile Doğum
HB	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
IV	: İntra Venöz
MLO	: Monosit/Lenfosit Oranı
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
PLT	: Platelet
SIRI	: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
YY	: Yüzyıl

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Oksitosin İndüksiyon Protokolleri	11
Tablo 2.2. Bishop Skorlaması	16
Tablo 2.3. Modifiye Bishop Skorlaması	17
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Doğum ile İlgili Verilerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Parite Dağılımlarının Karşılaştırılması..	28
Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Doğum Haftalarının Dağılımı	28
Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Hemoglobin, Platelet, Nötrofil, Monosit ve Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 4.6. Çalışma ve Kontrol Gruplarının SIRI Ortalamalarının Karşılaştırılması..	30
Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının PLO, MLO ve NLO Değerlerinin Karşılaştırılması.....	30

GRAFİKLER LİSTESİ

	Sayfa
Grafik 2.1. Servikal Yeniden Düzenlenme	3
Grafik 4.1. SIRI değerinin kesme noktasının belirlenmesi	31



ÖZET

Multipar Gebelerde Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin Doğum İndüksiyon Başarısını Öngörmeye Rolü

Amaç

Bu çalışmanın amacı doğum indüksiyonu uygulanan multipar gebelerde, indüksiyon başarısını öngörmeye sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin rolünün araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan retrospektif tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır. Araştırmaya doğum için indüksiyon başlanan 37 hafta ve üzerindeki multipar gebeler dahil edilmiş, ilerlemeyen eylem nedeni ile sezaryen olan gebeler çalışma grubunu (n=301), indüksiyon başlanmış normal vajinal doğum yapmış multipar gebeler arasından rastgele seçilen gebeler de kontrol grubunu (n=301) oluşturmuştur. Hastaların bilgilerine elektronik veri tabanından ulaşılmış, doğum öncesinde alınan hemogramdan SIRI (nötrofil x monosit/ lenfosit) değerleri hesaplanmış ve grupların sonuçları karşılaştırılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 27 versiyonu (IBM, IL, Chicago, USA) kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Grupların yaş, parite, eğitim, çalışma ve eş eğitim durumu, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından benzer ve homojen olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunda SIRI değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmış ($Z=-4,450$; $p<0,001$), optimal SIRI cut-off değeri %54.5 sensitivite ve %45.5 spesifite ile 2.38 olarak tespit edilmiştir (AUC=0.558; $p=0.014$). Çalışma grubunda, platelet değerinin anlamlı düzeyde yüksek, monosit ve MLO değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç

İlerlemeyen eylem olan grupta SIRI'nin anlamlı düzeyde düşük çıkması başarılı doğumda inflamasyonun önemini vurgulayan çalışmalar ile örtüşmekte ve

etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Sezaryen oranlarının gün geçtikçe arttığı ülkemizde en yaygın nedenin ilerlemeyen eylem olduğu göz önünde bulundurulduğunda, gerçekten indüksiyonun başarısız olacağı hasta grubunu erken tespit etmede SİRİ gibi kolay bakılabilecek yeni markerlara ihtiyaç olduğu ve konunun geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin önemli olduğu düşüncesindeyiz

Anahtar Kelimeler: İndüksiyon, Doğum, İlerlemeye Eylem, Başarı, Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi



ABSTRACT

Role of the Systemic Inflammatory Response Index in Predicting the Success of Labor Induction in Multiparous Pregnant Women

Objective

The aim of this study is to investigate the role of the systemic inflammatory response index in predicting the success of labor induction in multiparous pregnant women undergoing induction.

Materials and Methods

This is a retrospective descriptive cross-sectional study conducted at T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Maternity, Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Women's Diseases and Obstetrics Clinic, between January 1, 2018, and December 31, 2020. The study included multiparous pregnant women at 37 weeks and beyond who underwent induction for labor. The study group consisted of 301 patients who underwent cesarean section due to failure to progress in labor, while the control group included 301 randomly selected multiparous women who underwent induced normal vaginal delivery. Patient information was obtained from the electronic database, and the Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) values were calculated from pre-delivery complete blood count. The results of the groups were compared. SPSS version 27 (IBM, IL, Chicago, USA) was used for data analysis, and a statistical significance level of $p < 0.05$ was accepted.

Results

The significant decrease in SIRI in the group with failed progression aligns with studies emphasizing the importance of inflammation in successful childbirth and indicates its potential use as an effective marker. Considering the increasing rates of cesarean sections in our country, where the most common reason is failed progression, there is a need for easily accessible new markers, such as SIRI, to early detect the patient group that will truly have unsuccessful inductions. We believe that the topic requires comprehensive, multicenter, prospective, randomized controlled studies for support.

Keywords: Induction, Labor, Failed Progression, Success, Systemic Inflammatory Response Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum indüksiyonu membran rüptürünün gerçekleşmesinden bağımsız doğum eyleminin kendiliğinden başlamadan uterusun uyarılması ile suni kontraksiyonların oluşturulmasıdır [1]. Amerika ve Kanada'da doğumların %20'sinde indüksiyon başlanmaktadır. Hedef hamileliğin devam etmesi durumunda anne ya da fetus için tehlike teşkil edebilecek durumlara mani olmak, doğum eyleminin uzamasını engellemek ve doğumun başarılı neticelenmesini sağlamaktır [2]. İndüksiyonun başarılı olabilmesi için serviksin belli bir olgunluğa ulaşması gerekmektedir. Bunun anlaşılabilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı bishop skoru ve modifiye bishop skorlarıdır. . Bishop skoru servikal dilatasyonu, serviksin kıvamını, servikal uzunluğu , serviksin silinme durumunu ve doğacak fetüsün seviye durumunu derecelendirir. Bishop skoru belirli bir seviyenin altında olduğu zaman, serviksin durumu doğum eylemi indüksiyonunun başlamasına yetecek kadar uygun değildir [3].

Yaygın olan bu yöntemler uygulanırken alınan karar öncesi yapılan değerlendirmelerin tümü sübjektiftir. Gebelik süresince ve doğumla beraber serviks morfolojisi bir dizi değişikliklere uğrar. Uterin serviks olgunlaşması oldukça karmaşık kompleks bir süreç olup birbirini izleyen bir çok biyokimyasal olayı içermektedir [4]. Gebeliğin başlangıcından itibaren servikal kan akımı ve su retansiyonu artar. Bazı proteoglikan ve kollajen miktarları azalır ve bunun sonucunda serviks yumuşar, kollajen lifler şişer ve gevşer. Endoservikal hücre sayısı çoğalır. Squamokolumnar bileşke belirginleşir. Endoservikal mukozal proliferasyon ve mukus oluşumu artar [5]. Nötrofil ve makrofajlar ile servikal stromanın infiltrasyonu gerçekleşir. Serviksin yenilenerek yapı değişimi gebeliği terme getiren kompleks bir süreçtir [6]. Daha sonra doğumu kolaylaştırmak için servikal dilatasyonun olduğu servikal yıkıcı olaylara izin verir [7, 8]. Tüm bu süreçlerin doğal bir inflamasyon döngüsünün birer ögesi olduğu düşünülmektedir. Servikal olgunlaşmanın yeterli olmadığı durumlarda sezaryen ile doğum riskinin arttığı bildirilmiştir. Acil sezaryen doğum, elektif sezaryen ile karşılaştırıldığında daha fazla maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilmektedir [9]. Bu nedenle doğum indüksiyonu öncesinde sezaryen riski yüksek gebelerin

tanımlanmasının klinik önemi büyüktür [8]. Doğum indüksiyonunun başarısını öngörmeye objektif kriterlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada doğum indüksiyonu uygulanan multipar gebelerde, indüksiyon başarısını öngörmeye (normal vajinal doğumun gerçekleşmesi durumu) doğum öncesi bakılan sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin (SIRI: nötrofil x monosit / lenfosit) rolünü araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS YAPISI

Serviks yapısı proteoglikanlarla sarılı bağ dokusu demetlerinden oluşan stroma ile sarılıdır. Gebe olmayan serviks bu yapısı ile sertliğini oluşturur. Serviks olgunlaşması yapısındaki kollajen ve konnektif dokulardaki değişimlerle olur [10]. Olgunlaşma sürecinde kollajen ve protein miktarı azalır. İlerleyen gebelik haftalarında kollajen konsantrasyonu gebe olmayan servikse göre %30, proteoglikanlar ise %50 azalır [11]. Olgunlaşma sürecinde meydana gelen bir diğer durum da glikozaminoglikanlarda meydana gelen değişiklik ile esnekliğin artmasıdır. Gebe serviksinde en fazla bulunan glikozaminoglikan dermatan sülfattır [12]. Doğum esnasında büyük proteoglikanlarda 2,5 kat artış meydana gelir. Hyaluronik asit bir dokuda su tutma kapasitesi ile alakalıdır. Term gebeliğe yakın zamanda dermatan sülfatta azalma, hyaluranik asitte artma gözlenir [11]. Gebeliğin sonuna doğru servikte artan su miktarı ile birlikte servikte nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri, interlökin 1 β ve interlökin 8 gibi inflamatuvar sitokinlerle invazyona uğrar. Bu sitokinler ile yıkım ve metalloproteinaz üretimi artar. Metalloproteinazlar da kollajen demetlerinin miktarının azalmasına sebep olur [13].

SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE/VOLUME 25, NUMBER 1 2007

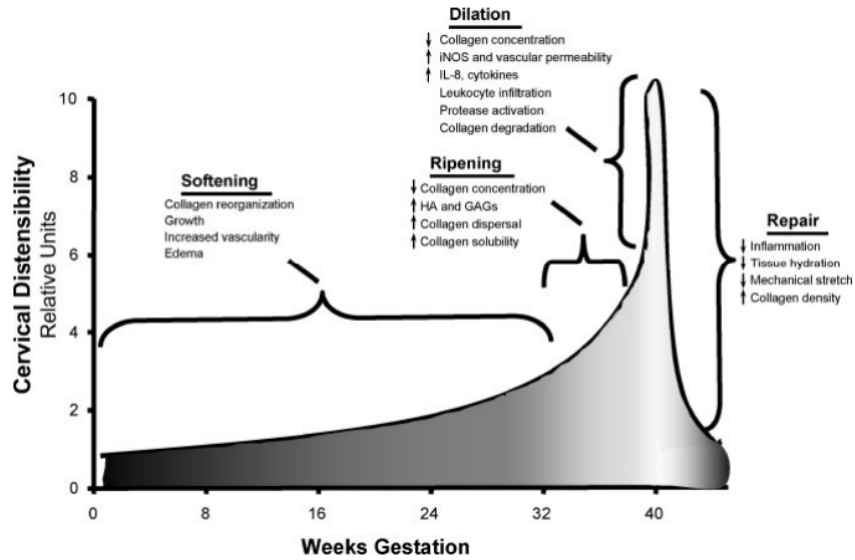


Figure 1 Stages of cervical function during pregnancy and the puerperium. Although the process occurs as a continuum, each stage is characterized by unique biochemical and cellular events. iNOS, induced nitric oxide synthase; IL-8, interleukin-8; HA, hyaluronan; GAGs, glycosaminoglycans.

Grafik 2.1. Servikal Yeniden Düzenlenme

2.2. DOĞUM EYLEMİ

2.2.1. Doğum Eylemi Fizyolojisi

Doğum eylemi ortalama 37 – 42 gebelik haftaları arasında uterusu gelişimi gerçekleşen fetüs ve eklerinin (plasenta, umblikal kord, membranlar) düzenli uterus kontraksiyonlarıyla beraber servikal silinme ve açılma eşliğinde vajenden dışarı çıkışının gerçekleştiği fizyolojik bir süreçtir [14]. Doğum sürecindeki klinik yönetim amacıyla Friedman süreci evrelere ayırmıştır. Friedman'ın geliştirdiği doğumun evrelerini sınıflandırma sistemi doğum eyleminin takibi ve doğum eylemine müdahale etmemize fayda sağlamaktadır [15].

Doğum eylemi; birinci evre sessizlik (başlangıç) evresi, ikinci evre hazırlık evresi, üçüncü evre ilerleme evresi ve dördüncü evre puerperium (iyileşme) evresi olmak üzere 4 evreden oluşur [16].

2.2.2. Doğum Eyleminin Evreleri

Uterus aktivitesi 4 fizyolojik faza ayrılır.

Faz 1: İnhibisyon olarak adlandırılır. Hamilelik öncesi dönemdir. Bu fazda myometrium sürekli kasılıdır. Her menstrual siklusta menstrual içeriğin (endometrial tabaka) dışarı atılımlını ve radyal arterleri kasarak kanama miktarının azaltılmasını sağlar [17]. Hamilelik sürecinde kasılma baskılanmalı ve myometrium sessizlik fazında olabilmelidir. Bu durum progesteron, prostasiklin, relaksin ve nitrik oksit ile düzenlenir [17].

Faz 2: Myometrial aktivasyon fazıdır. Terme yakın dönemde progesteron etkisinde fizyolojik bir çekilme meydana gelerek oksitosin gibi uterotonik proteinlerin salınımını kolaylaştırıp kasılmaların daha etkili oluşması sağlanmış olur [18].

Faz 3: Stimulasyon fazıdır. Miyometrial aktivasyona ilave olarak PGE2 ve PGF2 α gibi uterotoniklerin artışıyla beraber doğum sancıları gerçekleşir [19].

Faz 4: İnvolyon evresidir. Doğumdan sonra uterusun eski haline döndüğü evreyi ifade eder.

Doğumun 1. Evresi (Uterin Sessizlik ve Servikal Yumuşama)

Düzenli uterin kontraksiyonlar ve servikal dilatasyon ve silinmenin gerçekleştiği evredir. 2 ayrı faz olarak değerlendirilir. Doğum sancıları ile başlar serviksin tam dilatasyonu ile biter.

Latent Faz: Servikal açıklığın 6 cm'ye kadar olduğu dönemdir. Bu fazda uterin kontraksiyonlar düzensizdir. Friedman'ın yaptığı çalışmaya göre 95 persentil multiparlarda 16 nulliparlarda 20 saat sürer[20]. 1281 gebede yapılan bir prospektif çalışmada bu süre daha uzun olarak değerlendirilmiştir (95 persentil nulliparlarda 30 saat multiparlarda 24,5 saat) [21].

Aktif Faz: Düzenli uterin kontraksiyonlarla beraber servikal açıklığın 6 cm'den 10 cm'ye kadar ilerlediği süre olarak tanımlanır [22]. Aktif fazda nulliparlarda saatte en az 1,2 cm açılma veya en az 1 cm inme; multiparlarda ise saatte en az 1,5 cm açılma veya 2 cm inme olmalıdır [23].

Doğumun 2. Evresi

Servikal dilatasyon ve efesmanın tam olması ile başlar bebeğin çıkması ile sonlanır. Fetüsün büyük tüm hareketleri bu evrede gerçekleşir. Nullipar gebelerde multipar gebelere kıyasla daha uzun sürer. Nullipar gebelerde ortalama 30 dk-2 saat, multipar gebelerde ortalama 5-20 dakika sürer. İri fetüs, pelvik anatomi, analjezi kullanımına bağlı ortalama süresi uzayabilir [24]. Epidural anestezi alanlarda sürelere bir saat eklenir. Doğum sırasında asfiksi ve annede enfeksiyon riski nedeniyle primiparlarda iki saatten fazla multiparlarda 1 saatten fazla sürmesi istenmez.

Doğumun 3. Evresi

Fetüsün doğumun ardından plasenta ve eklerinin çıktığı dönemi ifade eder. Ortalama süresi 5-30 dakikadır. Daha uzun olması durumunda uzamış sayılır. Uterin kontraksiyonlar en fazla bu dönemde olur.

Doğumun 4. Evresi

Plasentanın ayrılması ile başlayıp doğum sonrası 4. Saate kadar geçen bebek ve annenin yakın takibinin gerektiği evredir [25].

2.3. DOĞUM İNDÜKSİYONU TANIMI VE ETYOLOJİSİ

2.3.1. Doğum İndüksiyon Tarihi

Doğum indüksiyonunda mekanik ve kimyasal olmak üzere iki yöntem kullanılmıştır. İlk olarak kullanılan kimyasal indüksiyon yöntemi çingiraklı yılanların çingiraklarının toz haline getirilip uygulanmasıdır. Mekanik yöntem olarak Hipokratın doğum eylemini başlatma ve uterus kasılmalarına yardımcı olması amacıyla meme ucu situmulasyonu yöntemi günümüze kadar halen kullanılmaktadır. MS 1300'lü yıllarda Efes'li Soranus yumurta akını vajene sürerek dijital servikal dilatasyon yöntemi ile indüksiyon kullanmıştır [26]. 16. yy da Avrupa ve Arap toplumlarında da çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Aynı dönemde Amerika'da Dr. Thomas Denman venosection (venlerin kesilmesi) yöntemini geliştirmiştir. 1800'lü yıllarda membran rüptürünün enfeksiyona sebep olabileceği düşüncesi ile farklı yöntemler denenmiş olup içlerinden membranların uterusun alt segmentinin dijital muayene ile ayrılması ve fetal baştan sıyırılması yöntemi günümüzde halen kullanılan stripping (sıyırma) tekniğine benzerliği nedeniyle dikkat çekmektedir. 1855'de çadır görünümüne benzer çatal şeklinde servikal os'a yerleştirilen bir alet ile çatalın açısı artırılarak servikal açıklığın artırılması yöntemi kullanılmıştır [27]. 19. yy'da da benzer yöntemler kullanılmıştır. 20. yy'da en çok parmak ile dilatasyon yöntemi kullanılmakla beraber mekanik olarak balon ve ya torba ile dilatasyon yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler günümüzde kullanılan foley katater yöntemine benzemektedir. 20. yy da medikal yöntemler olan ergot, kinin ve hipofiz özütleri kullanılmaya başlanmıştır. 1948 yılında John Hopkins Tıp fakültesi'nde ilk hipofizer hormon konsantrelerinin elde edilmesi ile oksitosin ilk defa indüksiyon amacıyla kullanılmaya başlandı. 1953'de Du Vigneaud nörohipofizden oksitosin izole ederek moleküler yapısını açıkladı ve 1955 'de Nobel ödünü kazandı. 1969'da prostoglandinler ilk defa sentezlenebilmiş olup indüksiyonda kullanımı başlamıştır [28].

2.3.2. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları

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

Fetal makrozomi şüphesi doğum indüksiyonu endikasyonu değildir [29].

2.3.3. Doğum İndüksiyonu Kontrendikasyonları

Kesin Kontrindikasyonlar:

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

Kullanılırken Dikkatli Olunması Gereken Durumlar:

1. Çoğul gebelik
2. Maternal kardiyak hastalıklar (bazıları)
3. Grand multiparite
4. Makat prezantasyonu
5. Acil doğum gerekmeyen bazı anormal fetal kalp hızı paternleri
6. Alt segment uterus kesisi olması [30]

2.4. SERVİKAL AÇILMA VE DOĞUM İNDÜKSİYON YÖNTEMLERİ

2.4.1. Non-Farmakolojik Yöntemler

- 1) *Doğal Modaliteler (Bitkisel Ürünler)* : Akşam çuha çiçeği yağı, mavi ve siyah cohosh ve ahududu yapraklarıdır.

- 2) **Cinsel Birliktelik:** Cinsel ilişkide ejakulat ile seminal vezükülde yer alan prostoglandinler [31].
- 3) **Meme Başı Uyarımı:** Elle ve ya emme yoluyla meme başı stimülasyonu ile oksitosin salınımını uyarmaktır [31].
- 4) **Membranların Sıyırılması:** Membranın dairesel hareket ile uterustan sıyırılması sonucunda prostaglandin ve prekürsör enzimlerin salınımı uyarılır ve uterin kontraksiyonlara neden olur. Bu işlem neonatal enfeksiyona sebep olmaz ancak büyük olmayan bir çalışmada grup B Streptokok kolonizasyon riskinin arttığını göstermektedir [32].
- 5) **Amniyotomi :** Membranların yapay olarak delinmesi işlemidir. Doğumun 1. Evresinin uzaması, fetal kalp atımında düzensizlik olduğunda, amniyon mayinin değerlendirilmesi gibi durumlarda uygulanır. Amniyotomi sonrasında prostoglandin salınımının arttığı ve bunun doğuma olumlu katkısı olduğu kanıtlanmıştır. İşlem sırasında kordon sarkması riski mevcuttur [33]. Smyth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre doğumun başarılı gerçekleşmesinde geçen süreyi kısalttığı (20 dakika), sezaryen doğum üzerine etkisinin benzer olduğu gösterilmiştir [34]. Gebe HIV pozitif ise bebeğe vertikal geçişi artırır [35].
- 6) **Farklı Paramedikal Alternatifler - Castor Yağı:** Ricinus Communis ekstresidir. Doğumu nasıl stimüle ettiği bilinmemektedir. Akupunktur servikal olgunluğu iyileştirmede katkısının olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen kanıtların kalitesi yeterli değildir [36].
- 7) **Balon Katater:** Farmakolojik yöntemlere kıyasla daha az maliyetli, daha az taşisistole sebep olması, daha az sistemik yan etki meydana gelmesi gibi avantajları mevcuttur. Öte yandan; az da olsa neonatal ve maternal enfeksiyon ihtimalinde artış olması, gebede meydana gelen rahatsızlık durumu, başarılı doğumun gerçekleşmesi için devamında farmokolojik bir yöntem ihtiyacı duyulması gibi dezavantajları da mevcuttur [31]. Yapılan bir meta analizde

mekanik yöntem ve prostaglandin kullanılan gebeler karşılaştırıldığında mekanik yöntemde maternal ya da neonatal enfeksiyon oranının artmadığı gösterilmiştir [37]. Mekanik yöntemin kendisinin doğrudan dilatasyon etkisiyle beraber, desidüadan PGF2 α ve yakınındaki membranlardan PGE2 salınmasını sağlayarak etkisini gösterir [38].



Resim 2. 1: Servikal olgunlaştırıcı balon

Ferguson Refleksi; Serviks ya da vajinal duvarlara sürekli bir baskı ile uterusun kontraksiyonların başlatılmasını sağlayan nöroendokrin bir refleks olup mekanik yöntemlerin bu refleksi aktifleştirdiği gösterilmiştir [39].

Balon Kataterler: serviksin olgunlaşmasını sağlamak amacıyla çift balon kullanılarak uygulanan bir yöntemdir. Cook Şekil 1’de örneği olan servikal olgunlaştırıcı balon öndeki balon servikal os’a arkadaki balon uterus içerisine gelecek şekilde yerleştirilir. İntrauterin olan 40 cc şişirilir ve katater çekilir; arkadaki balon eksternal os’un dışında bulunmalıdır ve 20 cc şişirilir. Her ikisinin yeri kontrol edildikten sonra toplamda 80 cc şişirilerek uygulama tamamlanır. Foley kataterler de aynı amaçla kullanılabilen olup yapılan çalışmalar etkinliklerinin benzer olduğunu göstermektedir [40]. Servikal açılmanın gerçekleşmesi için foley sonda internal os içerisine yerleştirilip 25-

50 cc şişirilir ardından sıkı bir bandaj ile bacak iç yüzüne gerilerek yapıştırılır. 8-12 saat içerisinde servikal olgunluğun gerçekleşmesi beklenir [41].

- 8) **Higroskopik Dilatatörler:** Osmotik yapısı sebebiyle servikal os'a yerleştirildiğinde endoservikal sıvıyı emip hacminin artışı ile mekanik yöntem ve servikal genişleme oluşturur sıklıkla terminasyon amacıyla kullanılıyor olmasına rağmen term gebelikler için de güvenilir ve başarılı bir yöntemdir[31, 42].

2.4.2. Farmakolojik Yöntemler

2.4.2.1. Oksitosin

Yunanca ‘‘acele doğum’’ manasında olan pitocoin, ossitosin kelimelerinden oluşturulmuştur. Doğum indüksiyonu maksadıyla ilk olarak 1948’de Thebald ve arkadaşları tarafından intravenöz olarak uygulanmıştır [43]. 1953 yılında Du Vigneud ve arkadaşları ilk sentetik oksitosini oluşturup Nobel ödülüne sahip olmuşlardır [44]. Posterior hipofizde pulsatil salgılanan oksitosin hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde üretilir. Vazopressin ile aynı gen lokusunda 20. Kromozom üzerinde yer alır. Depolanış ve salgılanış şekli de vazopressine benzerdir [45]. Oksitosinin yarı ömrü 5 dakika olup plazmada maksimum miktarına 40 dakikada ulaşır. Vücutta karaciğer ve böbrekten elimine edilir. Gebelik döneminde plasental oksitosinaz enzimi ile yıkımı gerçekleşir [46]. Oksitosine özel reseptörler gebelikte 13. haftaya kadar olan dönemde mevcut değildir; sonrasında gebelik ilerledikçe reseptör miktarı artar ve doğuma yakın olan dönem en fazla olduğu dönemdir. Etkisi de uterustaki düz kas konsantrasyonu ile sınırlıdır. Bu nedenle yinelenen dozlar reseptörlerin yanıtılaşmasına neden olabilir [47].

Doğum indüksiyonu sırasında oksitosin dozları için değişik protokoller uygulanmıştır. Başlangıç dozları 0,5mIU/dk ile 7mIU/dk arasında değişmekle birlikte; doz aralıkları 15-60 dk arasında ve max infüzyon hızı da 16 mIU/dk ile 42 mIU/dk arasında değişmektedir [48]. ACOG yayınlamış olduğu bültende düşük ya da yüksek doz protokollerinin bir tanesinin tercih edilebileceğini belirtmiştir [49]. Öte yandan

yüksek doz tercihinin düşük doza göre daha hızlı doğum ile sonuçlandığını bir meta analiz ile paylaşmıştır ancak bu durum sezaryen oranlarında bir azalışa katkıda bulunmamıştır [50]. Bununla beraber yüksek doz oksitosin kullanımının taşisistoli ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu durumun güven vermeyen kalp atım hızlarına ve sezaryen artışına sebep olabileceği düşünülmüştür [51]. Oksitosin uygulanırken kardiyotokografik bulgular ve fetal iyilik takibi ile kontraksiyonlara bağlı doz ayarlaması yapılmalı ve stabil dozda sabit aralıklarla infuzyon yapılması tercih edilmelidir. Hedef 2-3 dakikada bir 60-90 saniye süren 50-69 mmHg intrauterin basınca ulaşmış kontraksiyonlar oluşturmaktır [52]. Oksitosin indüksiyon dışında; doğum sonrası dönemde uterin atonide, abortuslarda (terapötik, missed), intrauterin fetal ölümlerde, süt boşalımını artırma amacıyla ve kontraksiyon stress test amacıyla da kullanılmaktadır. Oksitosinin plazmada sabit seviyelere ulaşması 40 dakikadır. Bu süreden kısa zamanda doz arttırımı olursa komplikasyon gelişme ihtimali artar. Bu nedenle oksitosin uygulanırken sürekli monitorizasyon önerilmektedir.

Tablo 2.1. Oksitosin İndüksiyon Protokolleri

Oksitosin Dozu	Başlangıç Dozu	Doz Artışı	Dozaj Aralığı
Düşük Doz	0.5-2 mU/dk	1-2 mU/dk	15-40 dk
Yüksek Doz	6 mU/dk	3-6 mU/dk	15-40 dk

2.4.2.1.1. Oksitosin Kullanım Komplikasyonları

- 1) Hiperstimülasyon- Taşisistol: Kesin bir tanımlaması olmamasına rağmen genelde 10 dakikada 5 veya daha fazla kontraksiyon olması ve beraberinde fetal kalp atımının etkilenmemesi durumudur. Kalp atımının etkilemesi durumunda taşisistol olarak adlandırılır ve zayıf bir ihtimalle uterin rüptüre yol açabilir. Uteroplental dolaşım bozukluğuna, fetal hipoksiye neden olabilir [53]. Oksitosin yarı ömrü kısa olduğu için indüksiyon durdurulur ve düzelme olmazsa 0,125 mg terbutalin iv uygulanmalıdır.
- 2) Başarısız İndüksiyon : Standart bir tanımı yoktur. Uygulanan yöntemler ile latent ve ya aktif fazda servikal değişikliğin meydana gelmemesi ya da belli bir seviyeden sonra servikal değişikliğin ilerlememesi olarak tanımlanabilir. Servikal olgunlaşmada kullanılan yöntemler ile sıklığı azalmaktadır [54].

- 3) Uterin Rüptür : Geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olanlarda ihtimali daha yüksektir [55].
- 4) Hipotansiyon: IV bolus Şeklinde verilmesi durumunda gerçekleŐebilir. Hızlı IV infüzyon ile önüne geçilebilir [55].
- 5) Hiponatremi: Sodyumdan zayıf sıvılarla büyük miktarda verilmesi durumunda oluŐabilir [56].
- 6) Antidiüretik hormon benzeri etki: Yüksek doz verilmesi durumunda gerçekleŐebilir. Sıklıkla bu komplikasyonun oluŐabileceėi dozlara ulaŐılmaz [56].
- 7) Neonatal hiperbilirubinemi: İnsidansı kesin değildir.

2.4.2.2. Prostaglandinler

İlk olarak 1930'da Kurzook ve Lieb aracılığıyla koyun ve insan semeninde; 1965'de Pickle ve arkadaşlarının çalıŐmasıyla menstruasyon içeriğinde, Karim'in çalışmasında amniyon mayi, serum ve kordon kanında gösterilmiştir [57].

20 karbon atomlu yağ asitlerinden meydana gelen endojen otokoidlerdir. Siklopentan halkasının 9 ve 11'nci konumlarındaki değişikliklere göre A'dan J'ye kadar farklı harflerle tanımlanmıŐ 10 adet prostaglandin çeŐidi mevcuttur. İlk üç grupta A,E,F olarak tanımlanır ve araŐidonik asit üzerine siklooksijenaz enziminin etkilemesi sonucu oluŐtuėundan siklooksijenaz ürünleri olarak tanımlanır. Bunlar; prostaglandin, prostosiklin ve tromboksandır. Dördüncü alt grup ise lipooksijenaz ürünleridir ve lökotrienleri içerirler [58].

Servikte kollajen liflerin ayrılması ve submukozal dokuda su tutarak etki gösterirler. Uterus kasılmasını başlatma ve devam ettirme özellikleri sayesinde doğum eylemini baŐlatabilirler(3). Skar olmayan uterusu sahip kadınlarda servikal olgunlaşma amacıyla güvenle kullanılır ve doğum indüksiyonu ve ya augmentasyonu için ihtiyaç olan oksitosin dozunun azalmasını da sağlar. Prostaglandin uygulanan gebelerde düşük apgar skoru oranı, neonatal yoğun bakım ihtiyaı, mekonyumlu amniyon mayi oranı, sezaryen ile doğum oranları balon katater uygulanan gebelerle aynı düzeydedir [59].

Servikal olgunlaşma amacıyla kullanımında uygulama şekli, miktarı ve aralığı standart değildir. Lokal kullanımı yeterli etkinliğe sahip olduğundan yan etki gelişimi açısından sistemik kullanımına pek ihtiyaç olmayabilir [60].

Artmış uterin rüptür riskinden dolayı daha evvel sezaryen ile doğumu gerçekleşen gebeler ya da myomektomi gibi büyük uterin cerrahi geçirmiş olan term gebelerin doğurtulması için kullanımı elverişli değildir [60, 61].

2.4.2.2.1. Prostaglandin E2 (PGE2)

Dinoproston olarak bilinir. Jel, tablet ve kontrollü salımlı pesser şeklinde uygulanabilir. Serviksin yumuşaması ve açılması; uterin kasılmaların gerçekleşmesine katkıda bulunur. Uterin hiperstimulasyon riski ve devamında fetal kalp atımındaki değişimler meydana getirebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporları PGE2 'nin sezaryen ile doğum riskinde plaseboya göre daha az oranda olduğunu bildirmiştir [62]. Oral kullanımının diğer kullanım yollarına ya da oksitosine göre etkinliği yönünden bir üstünlüğü yoktur ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir [63]. Vajinal kullanımı intraservikal kullanıma göre daha etkilidir. İntravenöz ve intraservikal kullanımları önerilmemektedir [64].

Etkisi gebelik durumuna göre değişmekle beraber; gebe olmayan uterusu gevşemelere yol açarken gebe uterusunda kasılmalara sebep olur. Uterusun ilaca yanıtı gebelik haftasına göre değişir ve term gebeliklerde daha hızlı yanıt verir.

1992 yılında FDA PGE2 vajinal ovül formunun servikal olgunlaşma amacıyla kullanımına izin vermiştir. Ovül 10 mg dinoproston içermektedir. Hidrojel polimerden meydana gelmiş olduğundan vajinada şişmekte ve eş zamanlı stabil bir hızda 0,3 mg/saat PGE2 serbestleştirerek hem medikal hem de mekanik etki göstermektedir. Doğum eyleminin başlaması, membran rüptürü gelişmesi, fetal ya da maternal yan etki gelişmesi halinde polyesterden yapılmış bir geri çekme sistemi mevcuttur. Bu şekilde geri çekilerek hızlıca sonlandırılabilir. Önemli bir yan etki bildirilmediği halde bulantı, kusma, ishal, ateş gibi etkiler bildirilmiştir. Bunun dışında şiddetli vulva ödemi de bildirilmiştir. Yüksek doz uygulanması ile oluşabilecek uterin

hiperstimulasyon için İV terbutalin (260 µgr) ya da ritodrin (60 µgr) önerilmiştir. Yenidoğanda düşük apgar skorları, yeniden canlandırma ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı veya perinatal ölüm oranları açısından oksitosin indüksiyonuna benzer neticelere sahiptir [38].

2.4.2.2.2. Prostaglandin E1 (PGE1)

Misoprostol ; prostaglandin E1 analogu olup peptik ülser tedavisi amacıyla 1988 yılında üretilmiştir. 1990'lerden itibaren abortus amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Maliyetinin düşük olması, oda sıcaklığında saklanabilir olması ve etkili uterin kontraksiyonu oluşturabilmesi açısından oldukça avantajlıdır. Gebelikte servikal olgunlaşma, doğum indüksiyonu ve uterin kontraksiyon oluşturmada başarılıdır [65]. Yüksek doz kullanımında uterus hiperstimulasyonu ve buna bağlı bradikardi, uzun ve derin deselerasyon gibi fetal kalp anormalliklerine sebep olabilir. WHO tarafından öncelikle doğum sonrası kanamayı durdurma amacıyla kullanımı uygun görülmüştür [66]. Ülkemizde indüksiyon amacıyla kullanımı ruhsatlı değildir.

Doğum indüksiyonunda intravajinal misoprostolün diğer prostoglandinler ve oksitosine kıyasla servikal olgunlaşma ve 24 saat içerisinde başarılı vajinal doğum ile sonuçlanmada daha etkili olduğu gösterilmiştir [67]. Analjezi ve oksitosine daha az gereksinim duyulmuş olmakta ancak; amniyon sıvısının misoprostolde daha fazla mekonyumlu olduğu görülmüştür. Bu durumun maternal ya da fetal sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı da görülmüştür [67]. Uterin rüptür gerçekleşmesi nedeniyle sonuçlanan çalışma da mevcuttur [68]. Vajinal yol ile kullanımı oral kullanıma oranla daha sık olmakla beraber vajinal kullanımda uterin hiperstimulasyon riski daha fazla olduğundan daha güvensiz olarak kabul edilir. Etkinlik açısından ikisi de birbirine eşittir [69]. Term gebeliklerde indüksiyon amacıyla kullanımı ex fetüsler ile sınırlıdır. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Jinekolojik Obstetrik Derneği'ne daha önce geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan gebelerde kullanımı uygun görülmemiştir [62]. Vajinal uygulama için Dünya Sağlık Örgütü 25 mcg altı saatte bir, oral kullanım için 25 mcg iki saatte bir olacak şekilde önermektedir. Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Derneği vajinal kullanımda 6 saatte bir 25 mcg oral kullanımda 3 saatte bir 25 mcg önermektedir [49, 62]. Uygulamanın ardından ilk bir saatte uterus

kontraktilitesi oluşmakta ve maksimum etkiye dört saatte ulaşmakla beraber uygulama sonrası ilk iki saat yakın takip oldukça önemlidir [70].

2.4.2.2.3. Relaksin

Korpus luteum, desidua ve koryon tarafından üretilen iki aminoasit zincirinden oluşan bir hormondur. Uterin kontraksiyonlar ile servikal olgunluğa katkısı şüphelidir. Servikal olgunluğu arttırdığını ya da etki etmediğini savunan çalışmalar vardır [71, 72].

2.4.2.2.4. Mifepriston (RU-486)

Progesteron ve glikokortikoidin reseptör antagonistidir. Uterusta kontraksiyon ve servikte olgunlaşma meydana getirebilir [73]. İndüksiyon amacıyla kullanımı yaygın değildir [74].

2.4.2.2.5. Nitrik oksit

Yarı ömrü oldukça kısa olan bir gazdır. Servikal olgunlaşmayı sağlar [75]. İndüksiyon amaçlı kullanımı yaygın değildir [76].

2.5. SERVİKAL DEĞERLENDİRME

Doğumdan önce servikte meydana gelen bütün değişiklikler servikal olgunlaşma olarak değerlendirilir. Servikal olgunlaşmanın bulguları serviksin yumuşaması, kısalması ve dilatasyonudur [77]. Servikal olgunlaşmanın gebelerde hangi vakitlerde olduğu ve tamamlandığı net olmayıp bu süre 12 saat gibi kısa ve 6-8 haftalık zaman aralığı kadar uzun da olabilir. Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda hedef normal vajinal doğumun başarılı gerçekleşmesi ve operatif doğum ile sezaryen doğum oranlarını azaltmaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında yapılan bir çalışmada doğum indüksiyon oranı %31,4 olarak görülmüş olup bu oran 1990'larda %9,5 iken geçen zaman diliminde üç kattan fazla arttığı görülmektedir. Serviksin olgunlaşması gerçekleşmeden doğum indüksiyonu uygulanırsa indüksiyonun başarı ile sonuçlanıp normal vajinal doğum gerçekleşme oranı azalır [78]. İndüksiyonun başarılı sonuçlanabilirliğini öngörebilmek için serviks yapısının klinik değerlendirilmesi ve bu değerlendirme sonucunda skorlanması ile

normal başarılı doğumun öngürülebilirliği çeşitli çalışmalarla denenmiştir. Tarihsel obstetrik çalışmalarda Cock's System, Field ve Burnett Skorlama indeksleri, Friedman Dhall ve Lange sistemleri bunlara örnektir. 1964 yılında Bishop' da doğum indüksiyonu için kendi skorlama sistemini tanımlamıştır [79]. Bishop skorlaması günümüzde en sık kullanılan skorlama yöntemidir. Bishop sistemi ve modifikasyonları serviksin olgunluğunu; dilatasyonunun ölçümünü, serviksin silinmesini, servikal kıvamı, servikal pozisyonu ve pozisyonun seviyesinin kullanılmasıyla hesaplanır.

Tablo 2.2. Bishop Skorlaması

FAKTÖR	SKOR 0	SKOR 1	SKOR 2	SKOR 3
DİLATASYON (CM)	0	1-2	3-4	5-6
SİLİNME (%)	0-30	40-50	60-70-	>80
SEVİYE	-3	-2	-1 veya 0	1 veya 2
KIVAM	SERT	ORTA	YUMUŞAK	
POZİSYON	POSTERİOR	ORTA HAT	ANTERİOR	

Skorlamada başarılı normal vajinal doğumla en ilişkili olan servikal dilatasyondur. İlişkisi en az olan da servikal pozisyonudur. Silinme, kıvam ve prezente olan kısım görece orta öneme sahiptir.

Burnett testin başarı oranını arttırmak ve başarısız indüksiyon ya da olabilecek komplikasyonların önüne geçebilmek amacıyla modifiye bishop skorunu oluşturmuştur. Modifiye bishop skorunda aynı parametreler değerlendirilmekte ancak en fazla 2 puan verilmektedir. Ayrıca servikal silinme bishop skorunda % ile ifade edilmekte iken modifiye bishop skorunda cm ile ifade edilmektedir. Burnett'in çalışmasında modifiye bishop skoruna göre ; skor 10 ise hastaların tümünün 4 saat içerisinde normal doğum yaptığı, skor 6-8 arasında ise hastaların %90'ının 6 saat içerisinde normal doğum yaptığı, skor 6'nın altında ise ne zaman normal doğum yapabileceğinin öngörülemez olduğu belirtilmiştir [80].

Tablo 2.3. Modifiye Bishop Skorlaması

	Skor 0	Skor 1	Skor 2
DİLATASYON	<1,5	1,5-3	3
EFESMAN	>1,5	Arada	<0,5
SEVİYE	>2	-1	<0
KIVAM	sert	orta	Yumuşak
POZİSYON	Arka	Orta	Ön

Bishop skorunun düşük olması indüksiyon başarısını olumsuz etkileyen bir faktördür. Doğum indüksiyonu başarısız olursa sıklıkla sezaryen kararı alınır [81]. Başarısız indüksiyon ile ilgili kabul görmüş evrensel bir tanımlama bulunmamaktadır. Rouse ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada membran rüptürü ardından 12 saat indüksiyon uygulanmasına rağmen başarısız vajinal doğum eylemi durumu başarısız indüksiyon olarak tanımlamıştır[82]. Başarısız indüksiyon kararı almadan önce servikal olgunluğun gerçekleşmesi için yeterli vakit geçtiğinin ve aktif doğum eyleminde olduğundan emin olunması gerekmektedir [83]. Latent fazda olan gebeler için uygun zaman beklenmesi durumunda sezayen sayıları azaltılabilir [84].

2.6. İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER VE SIRI

Gebelik ve doğum sürecinde meydana gelen endokrin ve parakrin olaylar sonucu bir dizi enflamatuvar olaylar oluşur [85]. Periferik kandan alınan nötrofil, lenfosit, monosit ve trombositlerin enflamatuvar belirteçlerdir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve SIRI indeksi birer inflamatuvar belirteçlerdir [86].

2.6.1. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Beyaz kan hücreleri arasında yer alan nötrofil ve lenfositlerin majör cerrahi, sepsis, travma sonrası düştüğü gösterilmiştir [87]. Bu iki kan hücresi arasındaki oranın hastaların seyri için önemli belirteç olabileceği gösterilmiştir. Wyllie ve arkadaşları NLO'nun CRP'den daha fazla enflamatuvar belirteç olduğunu göstermiştir [88].

2.6.2. Platelet Lenfosit Oranı (PLO)

Plateletler öncelikle pıhtılaşma ve hemostaz görevlerinde bulunmaktadır. Birçok çalışma plateletlerin immünolojik, malignite ve inflamatuvar süreçlerde de görev aldığını göstermektedir. Trombositler bu bölgelerde kümelenerek çeşitli sitokin ve kemokinlerin salınımını sağlar [89].

2.6.3. Monosit Lefosit Oranı (MLO)

Monositler immünolojik cevapta aktiftir. Enflamasyon alanına göç ederek makrofaj ve dentritik hücrelere dönüşürler. İnflamasyon, enfeksiyon durumunda sayıları artar [90].

2.6.4. SIRI

İnflamatuvar ve bağışıklık durumu dengesinin belirteçidir. Monosit sayısının nötrofil sayısına çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Artmış monosit ve nötrofil düzeyleri ile azalmış lenfosit düzeyleri nedeniyle artan SIRI değeri güçlü bir inflamatuvar ve zayıf bir immun yanıt göstergesi olarak kabul edilir [91]. İlk olarak 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından malignite nedeniyle kemoterapi alan hastaların prognoz takibini öngörebilmek amacıyla kullanılmıştır [92].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğum indüksiyonu uygulanan multipar gebelerde sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin doğum indüksiyon başarısını öngörmede bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amacıyla yapılmış olan retrospektif tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız Ankara'da T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğum Salonu'nda yapılmıştır. Hastanemiz bir eğitim ve araştırma hastanesi olup 3. basamak sağlık kuruluşudur.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında doğum amacıyla yatırılan multipar gebelerin dosyaları retrospektif olarak taranmış, doğum indüksiyonu uygulanmış gebelerden dahil edilme kriterlerini karşılayan ve hariç tutulma kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Belirtilen tarihler arasında, doğum için indüksiyon başlanan 37 hafta ve üzerinde multipar gebelerden ilerlemeyen eylem nedeni ile sezaryen olan gebeler ile; bebek hareketlerinde azalma, oligohidramniozis, hastaneye ulaşımında zorluk yaşayan gebeler gibi latent fazda yatışı yapıp indüksiyon başlanmasının ardından 3-4 cm açıklığa rağmen aktif faza 24 saatten uzun sürede geçemeyen sezaryen kararı alınan gebeler çalışma grubunu (n=301), çalışma grubundaki her gebeye karşılık o gebe ile aynı gün indüksiyon başlanmış normal vajinal doğum yapmış multipar gebeler arasından rastgele seçilen gebeler de kontrol grubunu (n=301) oluşturmuş, çalışmaya toplam 602 gebe dahil edilmiştir.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. Hastanemize doğum amacıyla yatırılan ve indüksiyon başlanan multipar gebeler
2. Normal doğuma engel durumu olmayan gebeler (baş geliş, tekil gebelik, komplikasyonsuz gebelikler)
3. 37 hafta ve üzeri gebeler
4. 20 yaş ve üzeri gebeler

3.5. ÇALIŞMADA HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ

1. Normal doğuma engel durumlar (baş geliş dışı duruşlar, çoğul gebelikler, komplikasyonlu gebelikler (plasenta previa, plasenta dekolmanı, preeklampsi, gestasyonel diyabet), geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü)
2. Primipar gebeler
3. 19 yaş ve altı adölesan gebeler
4. 37 hafta altında gebeler
5. İndüksiyon uygulanan gebelerden ilerlemeyen eylem dışı nedenlerle sezaryena alınan gebeler (fetal distres)

3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

H0: Multipar gebelerde Sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin doğum indüksiyon başarısını öngörmeye rolü yoktur.

H1: Multipar gebelerde Sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin doğum indüksiyon başarısını öngörmeye rolü vardır.

3.7. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

3.7.1. Bağımlı Değişkenler

- Sistemik inflamatuvar yanıt indeks sonuçları

3.7.2. Bağımsız Değişkenler

- Demografik bilgiler (yaş, gravida, parite, sosyo-ekonomik durum)

-Doğum şekli

3.8. VERİLERİN TOPLANMASI

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında doğum amacıyla yatırılan multipar gebelerin dosyaları retrospektif olarak taranmış, doğum indüksiyonu uygulanmış gebelerden dahil edilme kriterlerini karşılayan ve hariç tutulma kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Belirtilen tarihler arasında, 37 hafta ve üzerinde, doğum için indüksiyon başlanan, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini sağlayan ve ilerlemeyen eylem nedeni ile sezaryene alınan toplam 301 multipar hasta olduğu tespit edilmiş ve bu hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki her gebeye karşılık o gebe ile aynı gün indüksiyon başlanmış normal vajinal doğum yapmış multipar gebeler arasından rastgele seçilen gebeler de kontrol grubunu (n=301) oluşturmuş, çalışmaya toplam 602 gebe dahil edilmiştir. Hastaların yatış esnasında (doğum öncesi) alınan hemogramından SİRİ değerleri hesaplanmış ve gruplar birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Hasta bilgileri hastanenin elektronik veri tabanından hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Hastaların başvuru esnasındaki demografik bilgileri (yaş, gravida, parite, eğitim durumu, çalışma durumu, aylık gelir), klinik bulguları (doğum şekli, doğum haftası, APGAR skoru) ve laboratuvar sonuçları (yatış esnasında alınan hemogramdan nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri) kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıt indeksi hesaplanarak toplanan bilgiler bir excel dosyasına kaydedilmiştir.

3.8.1. İlerlemeyen Eylem Tanısı

Kliniğimizde aktif eylemdeki her hastaya partograf doldurulmaktadır. Servikal muayene sonuçlarının partogram üzerinde belgelenmesi, hastanın belli bir süre içerisinde meydana gelen servikal dilatasyon değişikliklerinin normal travay ilerlemesinin beklenen alt sınırı ile karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır.

Kliniğimizde ilerlemeyen eylem tanısı, hem Maternal Fetal Tıp Derneği'nin hem de ACOG'un da önerisi doğrultusunda, rüptüre membranlar ve ≥ 6 cm servikal dilatasyonu olan hastada aşağıdakilerden birisinin varlığı ile konmakta ve ilerlemeyen eylem tanısı alan hastalar sezaryen ile doğurtulmaktadır [84].

- Düzenli ve yeterli uterin kontraksiyonlara rağmen ≥ 4 saat boyunca servikal değişiklik yok ise

- Yetersiz kasılmalarla birlikte 6 saatten fazla oksitosin uygulanmasına rağmen servikal değişiklik yok ise

3.8.2. Hemogram Parametreleri

Hastanemizde hemogram tetkiki gebelik takiplerinde her trimesterde bir kez rutin olarak istenen bir tetkik olup doğum için hospitalize edilen her hastada da bakılmaktadır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri etilen diamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere koyularak biyokimya laboratuvarında Sysmex XN 1000 serisi hematoloji analizörü adlı cihazlarda çalışılmaktadır.

Çalışmaya doğum için indüksiyon başlanan 37 hafta ve üzerinde ve hastaneye yatışında hemogram tetkiki alınmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan multipar hastalar dahil edilmiştir. Hemogram tetkikinde çalışılan parametrelerden nötrofil, monosit ve lenfosit sonuçları incelenmiş ve SIRI değeri nötrofil xmonosit/lenfosit olarak hesaplanmıştır.

3.9. VERİ TOPLAMA FORMU

HASTA TAKİP FORMU / OLGU RAPOR FORMU

Araştırma adı:

Multipar Gebelerde Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin Doğum İndüksiyon Başarısını Öngörmeye Rolü

Yaş:	
Gravida:	
Parite:	
Eğitim Durumu	
Çalışma Durumu	
Özgeçmişte özellik:	
Doğum yaptığı hafta:	
Nötrofil değeri:	
Monosit değeri:	
Lenfosit değeri:	
SIRI sonucu:	

3.10. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler, parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z- tablo değeri); üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test(χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Hastalık durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesinde “Binary (ikili) lojistik regresyon: Backward LR modeli” kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.11. İZİNLER – ETİK KONULAR

Çalışmamız, T.C. S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 08/09/2023 tarihinde E-53610172-799-224035955 sayılı TUEK kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın Etik kurul onayı 23/08/2023 tarihinde 2012-KAEK-15/2773 sayı numarası ile hastanemizden alınmıştır.

3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ

- Araştırma Ekim 2023 – Kasım 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında 37 hafta ve üzerinde olup, doğum amacıyla yatırılan ve indüksiyon uygulanan toplam 602 multipar gebe dahil edilmiş olup, gebelerden ilerlemeyen eylem nedeni ile sezaryen olan gebeler çalışma grubunu (n=301), çalışma grubundaki her gebeye karşılık o gebe ile aynı gün indüksiyon başlanmış normal vajinal doğum yapmış multipar gebeler arasından rastgele seçilen gebeler de kontrol grubunu (n=301) oluşturmuştur.

4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİKSEL VERİLER

Grupların sosyo-demografik özellikleri ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 4.1.'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, parite, son doğum ile arada geçen süre, çalışma durumu, eğitim, eş eğitim ve gelir düzeyleri, vücut kitle indeksi, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu izlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=301)		Kontrol Grubu (n=301)		P
	%	n	%	n	
Çalışma Durumu					0,076
Çalışıyor	28,6	86	22,3	67	
Çalışmıyor	71,4	215	77,7	234	
Toplam	100,0	301	100,0	301	
Eğitim Düzeyi					0,676
İlköğretim	34,6	104	31,2	94	
Lise	43,9	132	45,5	137	
Üniversite	21,6	64	23,3	70	
Toplam	100,0	301	100,0	301	
Eş Eğitim Durumu					0,082
İlköğretim	34,6	104	28,9	87	
Lise	45,8	138	46,8	141	
Üniversite	19,6	59	24,3	73	
Toplam	100,0	301	100,0	301	
Gelir Düzeyi					0,473
Asgari Ücret Altı	20,3	61	16,9	51	
Asgari Ücret	53,8	162	53,8	162	
Asgari Ücret Üstü	25,9	78	29,2	88	
Toplam	100,0	301	301	301	
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	P*
Yaş	29,40±5,57	29,0 [20,0-45,0]	28,66±5,01	29,0 [20,0-44,0]	0,131
Parite	1,63±0,84	1,0 [1,0-6,0]	1,63±0,93	1,0 [1,0-7,0]	0,959
Vücut Kitle İndeksi	27,39±3,39	27,04 [19,83-41,53]	27,02±3,39	26,63 [19,47-41,15]	0,112
Son Doğum İle Bir Önceki Doğum Arasında Geçen Süre	3,50±1,39	3,0 [2,0-12,0]	3,73±1,54	3,0 [1,0-12,0]	0,061

Grupların son doğumları ile ilgili veriler Tablo 4.2.'de sunulmuştur. Gruplar arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk apgar skorları ve fetüs cinsiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu görülmüştür (p>0,05).

Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Doğum ile İlgili Verilerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (C/S)		Kontrol (NSVD)		Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Doğum Haftası	39,17±1,86	39,28 [37,0-42,57]	39,04±1,46	39,14 [37,0-42,57]	0,168
Doğum Ağırlığı	3.305±556,4	3.310 [2.180-4.860]	3.248±398,1	3.260 [2.120-4.600]	0,151
1.dakika Apgar	8,36±1,06	9,00 [3,00-10,00]	8,49±1,17	9,00 [3,00-10,00]	0,149
5.dakika Apgar	9,48±0,81	10,00 [5,00-10,00]	9,59±0,63	10,00 [4,00-10,00]	0,272
Fetal Cinsiyet					0,369
Erkek	51,2	154	54,8	165	
Kız	48,8	147	45,2	136	
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	P**
Fetüs Boy	50,00±2,53	50,0 [35,0-57,0]	50,26±1,78	50,0 [45,0-56,0]	0,269
Fetüs Baş Çevresi	34,48±1,33	34,0 [30,0-38,0]	34,27±1,25	34,0 [31,0-37,0]	0,148

*Pearson Ki Kare <0,05 anlamlılık düzeyi,

**Mann Whitney U Testi, p<0,05 anlamlılık düzeyi

Gebelerin paritelerinin kontrol ve çalışma grubundaki dağılımları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,959) Her iki grupta da çoğunluğun daha önceden bir doğumu olduğu saptanmış olup, çalışma grubunun %4,7'sinin, kontrol grubunun %6,0'sının grand multipar olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Parite Dağılımlarının Karşılaştırılması

Parite	Çalışma (C/S)		Kontrol (NSVD)		P*
	%	n	%	n	
					0,959
1	57,47	173	57,1	172	
2	27,57	83	29,6	89	
3	10,3	31	7,3	22	
≥4	4,7	914	6,0	18	

*Kruskal Wallis Testi, $p<0,05$ anlamlılık düzeyi

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin doğum haftalarının dağılımı Tablo 4.4.'de verilmiştir. Her iki grupta da gebelerin çoğunluğunun 38 h-40 hafta 6 gün arasında doğum yaptığı saptanmış olup, doğum haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Doğum Haftalarının Dağılımı

Doğum haftası	Çalışma (C/S)		Kontrol (NSVD)		P*
	%	n	%	n	
					0,488
37-37h6g	23,9	72	17,3	52	
38-40h6g	67,4	203	78,7	237	
41 -41h6g	8,6	26	4,0	12	

*Kruskal Wallis Testi, $p<0,05$ anlamlılık düzeyi

4.2. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER

Gruplar arasında hemoglobin, nötrofil ve lenfosit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup, grupların belirtilen özellik açısından benzer olduğu izlenmiştir ($p>0,05$).

Çalışma grubundakilerin platelet değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,031).

Gruplar arasında monosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup çalışma grubundakilerin monosit değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p=0,016).

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Hemogloblin, Platelet, Nötrofil, Monosit ve Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (C/S)		Kontrol (NSVD)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	XS.S.	Medyan [Min-Max]	XS.S.	Medyan [Min-Max]	
Hb	12,07±6,03	11,80 [6,90-15,40]	11,62±1,42	11,70 [7,90-19,50]	0,329
PLT	243,04±66,35	237,00 [87,00-467,0]	233,43±67,30	222,00 [90,00-537,0]	0,031
Nötrofil	7,45±2,44	7,13 [1,71-16,96]	7,58±2,17	7,17 [1,85-18,14]	0,357
Monosit	0,64±0,28	0,62 [0,03-3,20]	0,68±0,24	0,64 [0,06-2,28]	0,016
Lenfosit	1,95±0,60	1,90 [0,34-4,50]	1,95±0,54	1,88 [0,46-4,06]	0,913

* Mann Whitney U Testi, p<0,05 anlamlılık düzeyi.

4.3. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ SIRI ve DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER

Çalışma ve kontrol gruplarının SIRI ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.6.'da verilmiştir. Çalışma grubundakilerin SIRI değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Z=-4,450; p<0,001).

Tablo 4.6. Çalışma ve Kontrol Gruplarının SİRİ Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (C/S)		Kontrol (NSVD)		P*
	XS.S.	Medyan [Min-Max]	XS.S.	Medyan [Min-Max]	
SİRİ	2,66±2,09	2,25 [0,13-26,57]	2,85±1,71	2,47 [0,13-18,51]	0,014

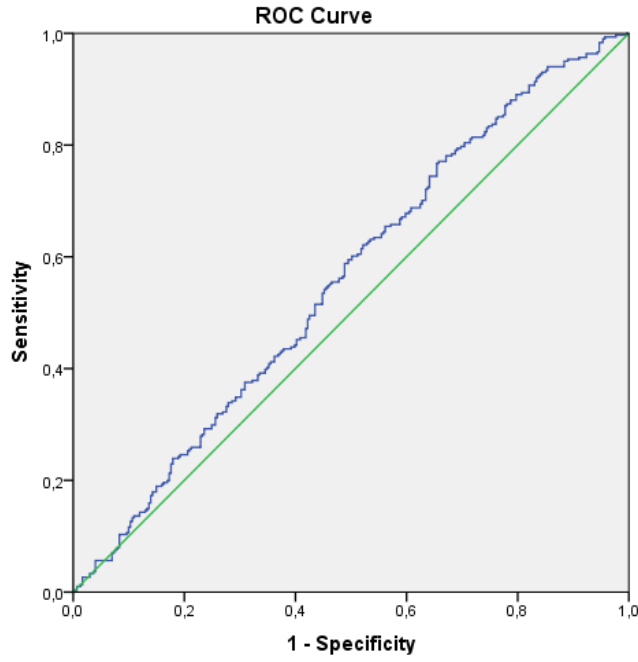
*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarının PLO, MLO ve NLO değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7.’de verilmiştir. Gruplar arasında PLO ve NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş olup, grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında MLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,574$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin MLO değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının PLO, MLO ve NLO Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (C/S)		Kontrol (NSVD)		P*
	XS.S.	Medyan [Min-Max]	XS.S.	Medyan [Min-Max]	
PLO	135,29±71,78	125,00 [0,96-838,24]	126,97±49,34	116,24 [38,64-445,65]	0,167
MLO	0,34±0,26	0,31 [0,00-3,56]	0,36±0,12	0,34 [0,07-1,11]	0,001
NLO	4,03±1,81	3,76 0,02-20,86]	5,20±1,83	3,83 [0,25-324]	0,370

Grafik 4.1. SIRI değerinin kesme noktasının belirlenmesi



Değişken	Alan	Standart Hata	P	AUC %95 G.A.		Cut-off
				Alt	Üst	
SIRI	0,558	0,023	0,014	0,512	0,603	2,38

Optimal SIRI cut-off değeri %54.5 sensivite ve %45.5 spesifite ile 2.38 olarak tespit edilmiştir (AUC=0.558; p=0.014).

5. TARTIŞMA

Doğum indüksiyonu doğum eyleminin kendiliğinden başlamadan dışarıdan suni bir müdahale ile uterusun uyarılması ve düzenli kontraksiyonların oluşturulmasıdır [1]. Doğum indüksiyonunda amaç neonatal veya maternal riskler oluşturmadan doğumun gerçekleştirilmesi olmakla birlikte her zaman beklenen sonuç alınamayabilir. Hastanın aktif eyleme girememesi ya da aktif eyleme giren hastada vajinal doğum gerçekleşmemesi başarısız doğum olarak kabul edilir. Başarısız indüksiyondaki en önemli sıkıntı operatif vajinal doğum ya da sezaryen ihtimalinin artmasıdır. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin doğum indüksiyon başarısını öngörmede bir belirteç olarak rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada, çalışma grubundakilerin SİRİ değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($Z=-4,450$; $p<0,001$). Retrospektif kesitsel tipteki bu çalışmaya toplam 602 gebe dahil edilmiş, doğum için indüksiyon başlanan 37 hafta ve üzerinde multipar gebelerden ilerlemeyen eylem nedeni ile sezaryen olan gebeler çalışma grubunu ($n=301$), çalışma grubundaki her gebeye karşılık o gebe ile aynı gün indüksiyon başlanmış normal vajinal doğum yapmış multipar gebeler arasından rastgele seçilen gebeler de kontrol grubunu ($n=301$) oluşturmuştur.

Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş, parite, son doğum ile arada geçen süre, çalışma durumu, eğitim, eş eğitim ve gelir düzeyleri, vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda maternal eğitim düzeyi, çalışma durumu ve gelir seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olmasının çalışmanın tek bir klinikte homojen bir grupla yapılmış olması ve hastaneye başvuran hastaların belli bir eğitim ve gelir seviyesinde olması ile ilgili olduğu düşüncesindeyiz. Literatürde maternal yaş ile doğum indüksiyon başarısını inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Teal ve ark.nın 955 primigravid hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada 40 yaş üzeri gebelerin indüksiyon sürelerinde hafif artış gözlemlendiği ancak yaş ile sezaryen doğum endikasyonu, kanama, neonatal kötü sonuç gibi ilişkilerin olmadığı gözlenmiştir [93]. Heffner ve ark.nın (2003), 14409 kadın

üzerinde, indüksiyon başarısı üzerinde maternal yaşın ve gebelik haftasının etkisini incelemek amacıyla yapmış oldukları retrospektif kohort çalışmasında nulliplarlarda anne yaşının 35' ten büyük, gebelik haftasının 40 haftadan büyük olması ve mutiplarlarda anne yaşının 40 yaşından büyük gebelik haftasının 41 haftadan büyük olması durumunda sezaryen oranının arttığı gösterilmiştir [9]. Çalışmamıza katılan gebelerin önceki doğumları ile mevcut son doğumları arasında geçen süre incelediğinde çalışma ve kontrol gruplarında bulguların benzer olduğu görülmektedir. Literatürde önceki doğum ile son doğumu arasında geçen süreleri içeren çalışmalar sınırlı sayıda ve çoğunlukla sezaryen sonrası normal vajinal doğum gerçekleşmesi ile ilgili konular uterin rüptür riski açısından araştırılmıştır [94]. Multipar gebelerde normal doğumun başarılı gerçekleşmesi açısından iki doğum arası sürenin incelendiği çalışmalara yer verilmesi doğum fizyolojisinin daha fazla anlaşılabilmesi amacıyla faydalı olabilir.

Gruplar arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk apgar skorları ve fetüs cinsiyeti, fetal boy ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Gibson ve arkadaşlarının (2015) çalışmasına göre doğum indüksiyon başarısını öngörme multifaktöriyel olup gebelik yaşı, parite, doğum haftası, tahmini fetal ağırlık, annenin doğum anındaki vücut kütle indeksi gibi faktörlerden etkilenmektedir [95]. İndüksiyon başlanan primigravid hastalarda sezaryen ile doğum yapma ihtimali multiparlar hastalara göre daha yüksektir [96]. Ellis ve arkadaşlarının 2019 yılında obezitenin doğum indüksiyonuna etkisi üzerine yapmış oldukları meta analizde, obez gebelerde sezaryen ile doğumun daha fazla olduğu, eylem süresinin uzadığı ve daha yüksek dozda prostaglandin ve oksitosin kullanımı gerektiği, servikal olgunlaşmada daha az başarılı olduğu gözlenmiştir [97]. Literatürdeki bu sonuçlara dayanarak çalışmaya ilerlemeyen eylem üzerindeki diğer risk faktörlerinin etkilerinin minimize edilebilmesi ve inflamatuvar markerların etkisinin özellikle de SIRI'nin etkisinin incelenebilmesi amacıyla 37 hafta üzerinde multipar gebeler dahil edilmiştir. Hastaların doğum haftaları, fetal doğum ağırlığı, baş çevresi ve boy uzunluğu gibi parametreler arasında fark çıkmamasının da bundan kaynaklandığı kanaatindeyiz. Shinohara ve ark.nın (2020) Japonya'da yapmış oldukları çalışmada multipar gebelerin fetüslerinin baş çevresi ile doğumun ikinci evresinin süresi arasındaki ilişki

araştırılmış, fetal baş çevresinin doğumun ikinci aşamasının süresine bir etkisi olmadığı saptanmıştır [98]. Bardin ve ark.ının (2016) fetal BPD ile doğum şekli ve perinatal sonuçlarıyla ilgili çalışmasında da BPD'nin doğum şeklini ve perinatal komplikasyonları olumsuz etkilemediği görülmüştür [99].

Çalışmada gruplar arasında hemoglobin, nötrofil ve lenfosit değerleri açısından anlamlı fark izlenmemiş ancak platelet değerlerinin çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek, monosit değerlerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Çalışma grupları arasında NLO ve PLO değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken, çalışma grubundakilerin MLO değerlerinin, anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. İzole kan parametreleri ve inflamatuvar markerler ile indüksiyon başarısızlığı ve ilerlemeyen eylem arasındaki ilişki ile ilgili literatürde çok fazla veri bulunmamaktadır. Ancak enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın spontan preterm doğumun en önde gelen risk faktörü olduğu bilinmektedir [100]. Proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi uterus aktivasyonu ile ilişkili iken, antiinflamatuvar sitokinlerin üretiminin gebelik sırasında uterusun relaksasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir [101]. Hem sistemik (influenza, sepsis, pnömoni) hem de intra uterin enfeksiyonların (koryoamniyonit) preterm eylem ile ilişkili olduğu bilinmektedir [102]. Yüce (2023), 24-34 hafta arasında preterm doğum yapan hastalarla yaptığı araştırmasında, NLR (nötrofil lenfosit oranı) ve PLR'nin (platelet lenfosit oranı) yüksek olduğu hastaların 1 hafta içerisinde doğum yapma olasılıklarının daha fazla olduğunu ve bu markerların spontan erken doğumu öngörmeye kullanılabileceğini ifade etmiştir [103]. Benzer şekilde Gezer ve ark. (2018), 34-37 hafta arasında preterm eylem tehdidi ile başvuran gebelerde erken doğum yapma riski olanların belirlenmesinde etkisi olabilecek markerları araştırdıkları çalışmalarında, preterm doğum yapan grupta lökosit, nötrofil, CRP ve PLR seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Yaptıkları regresyon analizinde ise prediktif değeri en yüksek olan markerin NLR olduğu sonucuna varmışlardır [104]. Kim ve ark. (2011), spontan preterm doğumun predikte edilmesinde inflamatuvar markerlar (nötrofil, lenfosit, NLR, CRP) ile serviks uzunluğunun etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, serviks uzunluğu ya da sistemik inflamatuvar markerların tek başına kullanılması ile kıyaslandığında inflamatuvar markerların

kombine kullanılmasının daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğunu saptamışlardır [105].

Günümüzde halen term doğumun başlamasında altta yatan mekanizmalar net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, son yıllarda kanıtlar inflamasyonun termde doğum eyleminin başlamasında da rol oynadığı ya da en azından tamamlayıcı olduğu üzerinde durmaktadır. Termde eylemde olan kadınlarda, amniyotik sıvıda interlokin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin eylemde olmayan kadınlara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir [106]. Houben ve ark. (2009), intrauterin inflamasyonun doğumun termde spontan başlamasında etkisi olduğu teziyle yaptıkları çalışmalarında, doğum esnasında gebelerin plasenta ve amniyotik sıvı örneklerini toplamışlar ve elektif sezaryen olan hastalarla kıyaslandığında travaya girerek doğum yapan hastalarda amniyotik sıvıda inflamatuvar sitokinlerin ve koryoamniyonit prevalansının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. [107]. Ünal ve ark. (2011), maternal inflamasyonun periferik belirteçleri ile doğumun başlangıcı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında IL-6, IL-8 ve TNF gibi maternal proinflamatuvar sitokinlerin spontan term doğumdan önce arttığını saptamışlardır [106]. İlerlemeyen eylem nedeniyle C/S'ye alınan grupta monosit ve MLO oranlarının çalışmamızda anlamlı düzeyde düşük bulunması, başarılı doğum eyleminde inflamatuvar markerların yüksek olduğu yönündeki çalışmalar ile örtüşmektedir.

Araştırmamızda, gruplar arasında SIRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SIRI değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Optimal SIRI cut-off değeri %54,5 sensitivite ve %45,5 spesifite ile 2,38 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,558; p=0,014). Literatür incelendiğinde, preeklampsi, preterm eylem, gestasyonel diyabet, hiperemezis gibi gebelikle ilgili durumlarda SIRI'nin etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur [108, 109]. Ancak SIRI'nin doğum ve ilerlemeyen eylem üzerine etkisi henüz literatürde yeterince yer bulmamıştır. Hrubaru ve ark. (2022), SIRI de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar markerların (MLR, NLR, SII, PLR) preterm eylem riskini predikte etmedeki rolünü araştırdıkları çalışmalarında, inflamatuvar markerların önemli rolü olduğunu ve literatürde bu konudaki araştırmaların artması gerektiğini belirtmişlerdir [110]. Sert ve Bülbül (2022), preterm eylem üzerinde Sistemik Immun Inflamatuvar

Index'in (SII- nötrofil x platelet/lenfosit etkisini araştırmışlar ve SII'nın NLO ve PLO'yı kıyasla preterm eylemi predikte etmede daha başarılı olduğu sonucuna varmışlardır [111]. Çalışmamızda doğum indüksiyonunun başarısız olduğu grupta SIRI'nin anlamlı düzeyde düşük çıkması, doğumun başlamasında ve normal vajinal yol ile sonuçlanmasında inflamasyonun rolü olduğunu söyleyen literatür çalışmaları ile örtüşmektedir. SIRI ile doğum indüksiyon başarısı üzerine literatürde net bir veri olmamakla birlikte çalışma sonuçlarımız kolaylıkla erişilebilir bir parametre olan SIRI'nin bu grup hastalarda kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısını azlığı, grubun homojen olması ve başarısız indüksiyon için halen literatürde net kriter olmaması kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Bununla birlikte, SIRI indeksinin başarısız indüksiyonu öngörmeye etkili bir belirteç olup olmadığını tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışma sonuçlarımızın başarısız indüksiyonda araştırılmış pek çok risk faktörüne rağmen inflamasyonun etkisinin halen literatürde yeterince yer bulmamış olması nedeni ile önemli olduğu görüşündeyiz. Sezaryen oranlarının gün geçtikçe arttığı ülkemizde en yaygın nedenin ilerlemeyen eylem olduğu göz önünde bulunduğunda, gerçekten indüksiyonun başarısız olacağı hasta grubunu erken tespit etmede SIRI gibi kolay bakılabilecek yeni markerlara ihtiyaç olduğu ve konunun geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin önemli olduğu düşünceindedir.

6. SONUÇLAR

T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2020 tarihleri sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin doğum indüksiyon başarısını öngörmede bir belirteç olarak rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız retrospektif kesitsel tipteki bu çalışmaya, doğum için indüksiyon başlanan 37 hafta ve üzerindeki multipar gebeler dahil edilmiş, ilerlemeyen eylem nedeni ile sezaryen olan gebeler çalışma grubunu (n=301), çalışma grubundaki her gebeye karşılık o gebe ile aynı gün indüksiyon başlanmış normal vajinal doğum yapmış multipar gebeler arasından rastgele seçilen gebeler de kontrol grubunu (n=301) oluşturmuştur. Toplam 602 gebe ile yürütülmüş olan çalışmada sonuçlarımız şu şekildedir:

- Gruplar arasında yaş, parite, son doğum ile arada geçen süre, çalışma durumu, eğitim, eş eğitim ve gelir düzeyleri, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu izlenmiştir ($p>0,05$).
- Gruplar arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk apgar skorları ve fetüs cinsiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$).
- Gebelerin paritelerinin kontrol ve çalışma grubundaki dağılımları istatistiksel olarak benzer bulunmuş olup ($p=0,959$), her iki grupta da çoğunluğun daha önceden bir doğumu olduğu saptanmış,, çalışma grubunun %4,7'sinin, kontrol grubunun %6,0'sinin grand multipar olduğu belirlenmiştir.
- Her iki grupta da gebelerin çoğunluğunun 38 h-40 hafta 6 gün arasında doğum yaptığı saptanmış olup, doğum haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Gruplar arasında hemoglobin, nötrofil ve lenfosit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış, çalışma grubunda platelet değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek, monosit değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

- Gruplar arasında PLO ve NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş ($p>0,05$), grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$).
- Gruplar arasında MLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir çalışma grubundakilerin MLO değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z=-3,574$; $p<0,001$).
- Gruplar arasında SIRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SIRI değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($Z=-4,450$; $p<0,001$). Optimal SIRI cut-off değeri %54,5 sensitivite ve %45,5 spesifite ile 2,38 olarak tespit edilmiştir ($AUC=0,558$; $p=0,014$).

Bu sonuçlar doğrultusunda;

İlerlemeyen eylem olan grupta SIRI'nin anlamlı düzeyde düşük çıkması başarılı doğumda inflamasyonun önemini vurgulayan çalışmalar ile örtüşmekte ve etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Sezaryen oranlarının gün geçtikçe arttığı ölkemizde en yaygın nedenin ilerlemeyen eylem olduğu göz önünde bulunduğunda, gerçekten indüksiyonun başarısız olacağı hasta grubunu erken tespit etmede SIRI gibi kolay bakılabilecek yeni markerlara ihtiyaç olduğu ve konunun geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin önemli olduğu düşünceindeyiz

7. KAYNAKLAR

1. Sağlam, B., *Prenatal dönemde kadınlarda psikolojik iyi oluşu etkileyen faktörlerin incelenmesi*. 2020, İbn Haldun Üniversitesi.
2. Penfield, C.A. and D.A. Wing, *Labor induction techniques: which is the best?* Obstetrics and Gynecology Clinics, 2017. **44**(4): p. 567-582.
3. Bishop, E.H., *Pelvic scoring for elective induction*. 1964.
4. Yu, S.Y. and P. Leppert, *The collagenous tissues of the cervix during pregnancy and delivery*. 1991, Perinatology Press: Ithaca, NY. p. 68-76.
5. Leppert, P.C., *Cervical softening, effacement, and dilatation: a complex biochemical cascade*. Journal of Maternal-Fetal Medicine, 1992. **1**(4): p. 213-223.
6. Ludmir, J. and H.M. Sehdev, *Anatomy and physiology of the uterine cervix*. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. **43**(3): p. 433-439.
7. Hadi, H., *Cervical ripening and labor induction: clinical guidelines*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. **43**(3): p. 524-536.
8. Clark, S.L., et al., *Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(1): p. 36. e1-36. e5.
9. Heffner, L.J., E. Elkin, and R.C. Fretts, *Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates*. Obstetrics & Gynecology, 2003. **102**(2): p. 287-293.
10. Kao, K.Y.T. and J.G. Leslie, *Polymorphism in human uterine collagen*. Connective Tissue Research, 1977. **5**(2): p. 127-129.
11. Kleissl, H., et al., *Collagen changes in the human uterine cervix at parturition*. American journal of obstetrics and gynecology, 1978. **130**(7): p. 748-753.
12. Leppert, P. and S.Y. Yu, *Three-dimensional structures of uterine elastic fibers: scanning electron microscopic studies*. Connective tissue research, 1991. **27**(1): p. 15-31.

13. Vink, J. and K. Myers, *Cervical alterations in pregnancy*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018. **52**: p. 88-102.
14. Langen, E.S., et al., *Association of cervical effacement with the rate of cervical change in labor among nulliparous women*. Obstetrics and gynecology, 2016. **127**(3): p. 489.
15. Cohen, W.R. and E.A. Friedman, *Clinical evaluation of labor: an evidence-and experience-based approach*. Journal of Perinatal Medicine, 2021. **49**(3): p. 241-253.
16. Hutchison, J. and H. Mahdy, *Stages of labor*. 2019.
17. Pavlicev, M. and E.R. Norwitz, *Human parturition: nothing more than a delayed menstruation*. Reproductive Sciences, 2018. **25**(2): p. 166-173.
18. Norwitz, E.R., et al., *Molecular regulation of parturition: the role of the decidual clock*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2015. **5**(11).
19. Myers, K.M., et al., *The mechanical role of the cervix in pregnancy*. Journal of biomechanics, 2015. **48**(9): p. 1511-1523.
20. FRIEDMAN, E.A., et al., *Dysfunctional Labor: VIII. Relative Accuracy of Clinical and Graphic Diagnostic Methods*. Obstetrics & Gynecology, 1969. **33**(2): p. 145-152.
21. Tilden, E.L., et al., *Describing latent phase duration and associated characteristics among 1281 low-risk women in spontaneous labor*. Birth, 2019. **46**(4): p. 592-601.
22. Ehsanipoor, R.M. and A.J. Satin, *Labor: Overview of normal and abnormal progression*.
23. Rath, W., M. Winkler, and B. Kemp, *The importance of extracellular matrix in the induction of preterm delivery*. 1998.
24. Motherhood, F.S. and N.H.S. Committee, *Management of the second stage of labor*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2012. **119**(2): p. 111-116.
25. Health, W.H.O.R., *Pregnancy, childbirth, postpartum, and newborn care: a guide for essential practice*. 2003: World Health Organization.
26. Benrubi, G.I., *Labor induction: historic perspectives*. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. **43**(3): p. 429-432.

27. Muhlstein, C., L. Moukengue, and G. Lutringer, *Le travail induit: historique*. Revue française de gynécologie et d'obstétrique, 1986. **81**(10): p. 507-508.
28. Speert, H., *Obstetrics and gynecology in America: a history*. 1980: American College of Obstetricians and Gynecologists.
29. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Fetal macrosomia: ACOG practice bulletin no. 22*. Washington, DC: ACOG, 2000.
30. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number15, April 2000. Premenstrual syndrome*. Obstet. Gynecol., 2000. **95**: p. 1-9.
31. Adair, C.D., *Nonpharmacologic approaches to cervical priming and labor induction*. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. **43**(3): p. 447-454.
32. Boulvain, M., C. Stan, and O. Irion, *Membrane sweeping for induction of labour*. The Cochrane database of systematic reviews, 2001(2): p. CD000451-CD000451.
33. Fraser, W.D., et al., *Amniotomy for shortening spontaneous labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1996. **2006**(2).
34. Smyth, R.M., C. Markham, and T. Dowswell, *Amniotomy for shortening spontaneous labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(6).
35. Landesman, S.H., et al., *Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child*. New England journal of medicine, 1996. **334**(25): p. 1617-1623.
36. Smith, C.A., M. Armour, and H.G. Dahlen, *Acupuncture or acupressure for induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(10).
37. Schoen, C.N., et al., *Increased single-balloon Foley catheter volume for induction of labor and time to delivery: a systematic review and meta-analysis*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2018. **97**(9): p. 1051-1060.
38. Keirse, M.J., et al., *Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor*. Prostaglandins, 1983. **25**(5): p. 671-682.
39. Krammer, J., et al., *Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods*. Obstetrics & Gynecology, 1995. **85**(4): p. 614-618.

40. Salim, R., et al., *Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial*. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. **118**(1): p. 79-86.
41. Sherman, D.J., et al., *Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review*. *Obstetrical & gynecological survey*, 1996. **51**(10): p. 621-627.
42. Gilson, G.J., et al., *A prospective randomized evaluation of a hygroscopic cervical dilator, Dilapan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1996. **175**(1): p. 145-149.
43. Vigneaud, V.d., et al., *The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin*. *Journal of the American Chemical Society*, 1953. **75**(19): p. 4879-4880.
44. Seitchik, J., et al., *Oxytocin augmentation of dysfunctional labor: IV. Oxytocin pharmacokinetics*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1984. **150**(3): p. 225-228.
45. Richter, D., *Molecular events in expression of vasopressin and oxytocin and their cognate receptors*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1988. **255**(2): p. F207-F219.
46. Satin, A.J., et al., *Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1992. **166**(4): p. 1260-1261.
47. Vallera, C., et al., *Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol*. *Anesthesiology clinics*, 2017. **35**(2): p. 207-219.
48. Christensen, F.C., et al., *Randomized trial of concurrent oxytocin with a sustained-release dinoprostone vaginal insert for labor induction at term*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2002. **186**(1): p. 61-65.
49. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG practice bulletin no. 107: induction of labor*. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**: p. 386-397.
50. Patka, J.H., A.E. Lodolce, and A.K. Johnston, *High-versus low-dose oxytocin for augmentation or induction of labor*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005. **39**(1): p. 95-101.

51. Satin, A.J., et al., *High-versus low-dose oxytocin for labor stimulation*. *Obstetrics and gynecology*, 1992. **80**(1): p. 111-116.
52. Bulletin, A.T., *Dystocia and the augmentation of labor. Number 218–December 1995 (replaces no. 137, December 1989, and no. 157, July 1991)*. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996. **53**: p. 73-80.
53. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles*. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**: p. 192-202.
54. Schoen, C. and R. Navathe. *Failed induction of labor*. in *Seminars in perinatology*. 2015. Elsevier.
55. Kruse, J., *Oxytocin: pharmacology and clinical application*. *J Fam Pract*, 1986. **23**(5): p. 473-479.
56. Stubbs, T.M., *Oxytocin for labor induction*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2000. **43**(3): p. 489-494.
57. Katzung, B.G., *Basic and clinical pharmacology*. 2012.
58. MacKenzie, I. and M. Embrey, *Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel*. *Br Med J*, 1977. **2**(6099): p. 1381-1384.
59. Prins, R.P., et al., *Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1986. **154**(6): p. 1275-1279.
60. Vaknin, Z., Y. Kurzweil, and D. Sherman, *Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010. **203**(5): p. 418-429.
61. Lydon-Rochelle, M., et al., *Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **345**(1): p. 3-8.
62. Organization, W.H., *WHO recommendations for induction of labour*. 2011: World Health Organization.
63. Guideline, N., *Induction of Labour*. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.

64. Boulvain, M., et al., *Intracervical prostaglandins for induction of labour*. Cochrane database of systematic reviews, 1996. **2010**(1).
65. Wing, D.A., et al., *A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. **172**(6): p. 1804-1810.
66. Organization, W.H., *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*. 2012: World Health Organization.
67. Hofmeyr, G.J., A.M. Gülmezoglu, and C. Pileggi, *Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(10).
68. Wing, D.A., K. Lovett, and R.H. Paul, *Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery*. Obstetrics & Gynecology, 1998. **91**(5): p. 828-830.
69. Alfirevic, Z. and A. Weeks, *Oral misoprostol for induction of labour*. Cochrane database of systematic reviews, 2006(2).
70. Goldberg, A.B. and D.A. Wing, *Induction of labor: the misoprostol controversy*. Journal of Midwifery & Women's Health, 2003. **48**(4): p. 244-248.
71. Weiss, G., et al., *Recombinant human relaxin versus placebo for cervical ripening: a double-blind randomised trial in pregnant women scheduled for induction of labour*. BMC pregnancy and childbirth, 2016. **16**: p. 1-10.
72. Kelly, A.J., et al., *Relaxin for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1996. **2010**(1).
73. Hapangama, D. and J.P. Neilson, *Mifepristone for induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009(3).
74. Karena, Z.V., et al., *Clinical utility of mifepristone: Apprising the expanding horizons*. Cureus, 2022. **14**(8).
75. Ghosh, A., K.R. Lattey, and A.J. Kelly, *Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(12).

76. Thomson, A.J., et al., *Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997. **104**(9): p. 1054-1057.
77. Socha, M.W., et al., *Signaling Pathways Regulating Human Cervical Ripening in Preterm and Term Delivery*. Cells, 2022. **11**(22): p. 3690.
78. Calder, A., *The management of the unripe cervix*. Human parturition, 1979.
79. Cocks, D.P., *Significance of initial condition of cervix uteri to subsequent course of labour*. British Medical Journal, 1955. **1**(4909): p. 327.
80. BURNETT JR, J.E., *Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor*. Obstetrics & Gynecology, 1966. **28**(4): p. 479-483.
81. Xenakis, E.M.-J., et al., *Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix*. Obstetrics & Gynecology, 1997. **90**(2): p. 235-239.
82. Rouse, D.J., J. Owen, and J.C. Hauth, *Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol*. Obstetrics & Gynecology, 2000. **96**(5): p. 671-677.
83. Hoffman, M.K., et al., *Comparison of labor progression between induced and noninduced multiparous women*. Obstetrics & Gynecology, 2006. **107**(5): p. 1029-1034.
84. Spong, C.Y., et al., *Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development, society for maternal-fetal medicine, and American college of obstetricians and gynecologists workshop*. Obstetrics and gynecology, 2012. **120**(5): p. 1181.
85. Keelan, J.A., et al., *Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **181**(6): p. 1530-1536.
86. Hadley, E.E., et al., *Gestational tissue inflammatory biomarkers at term labor: A systematic review of literature*. American Journal of Reproductive Immunology, 2018. **79**(2): p. e12776.

87. Taşcı, H.İ., *The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting disease progression and emergency surgery indication in benign intestinal obstructions*. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery/Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi, 2022. **28**(9).
88. Wyllie, D., I. Bowler, and T.a. Peto, *Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies*. Journal of clinical pathology, 2004. **57**(9): p. 950-955.
89. Gasparyan, A.Y., et al., *The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases*. Annals of laboratory medicine, 2019. **39**(4): p. 345.
90. Yang, J., et al., *Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases*. Biomarker research, 2014. **2**(1): p. 1-9.
91. Zuo, R., et al., *The response prediction and prognostic values of systemic inflammation response index in patients with advanced lung adenocarcinoma*. Thoracic Cancer, 2023.
92. Qi, Q., et al., *A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy*. Cancer, 2016. **122**(14): p. 2158-2167.
93. Teal, E.N., et al., *Relationship between maternal age and labor induction duration and outcomes in nulliparous women*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2022. **35**(25): p. 6973-6980.
94. Sentilhes, L., et al., *Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. **170**(1): p. 25-32.
95. Gibson, K.S. and T.P. Waters. *Measures of success: Prediction of successful labor induction*. in *Seminars in perinatology*. 2015. Elsevier.
96. Grobman, W.A., et al., *Defining failed induction of labor*. American journal of obstetrics and gynecology, 2018. **218**(1): p. 122. e1-122. e8.
97. Ellis, J.A., et al., *Influence of maternal obesity on labor induction: a systematic review and meta-analysis*. Journal of midwifery & women's health, 2019. **64**(1): p. 55-67.

98. Shinohara, S., et al., *Fetal biparietal diameter as a potential risk factor for prolonged second stage of labor: A retrospective observational cohort study*. Plos one, 2020. **15**(10): p. e0239045.
99. Bardin, R., et al., *Association of fetal biparietal diameter with mode of delivery and perinatal outcome*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016. **47**(2): p. 217-223.
100. Cappelletti, M., et al., *Inflammation and preterm birth*. Journal of Leucocyte Biology, 2016. **99**(1): p. 67-78.
101. Challis, J.R., et al., *Inflammation and pregnancy*. Reproductive sciences, 2009. **16**: p. 206-215.
102. Romero, R., et al., *The role of infection in preterm labour and delivery*. Paediatric and perinatal epidemiology, 2001. **15**(s 2): p. 41-56.
103. Yuce, E., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Can Predict Spontaneous Preterm Birth?* Journal of Inflammation Research, 2023: p. 2423-2429.
104. Gezer, C., et al., *Identification of preterm birth in women with threatened preterm labour between 34 and 37 weeks of gestation*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2018. **38**(5): p. 652-657.
105. Kim, M.A., et al., *Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour*. European journal of clinical investigation, 2011. **41**(7): p. 773-780.
106. Unal, E.R., et al., *Maternal inflammation in spontaneous term labor*. American journal of obstetrics and gynecology, 2011. **204**(3): p. 223. e1-223. e5.
107. Houben, M.L., et al., *The association between intrauterine inflammation and spontaneous vaginal delivery at term: a cross-sectional study*. PloS one, 2009. **4**(8): p. e6572.
108. İpek, G., et al., *Systemic Inflammation Response Index as a diagnostic and prognostic predictor of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study from a tertiary center*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2023.

109. YILDIRIM, S., et al., *Relationship between combined systemic inflammatory indices with presence and severity of hyperemesis gravidarum*. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2023. **27**(18).
110. Hrubaru, I., et al., *The predictive role of maternal biological markers and inflammatory scores NLR, PLR, MLR, SII, and SIRI for the risk of preterm delivery*. Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(23): p. 6982.
111. Sert, Z.S. and R. Bülbül, *Predictive value of systemic immune-inflammation index in patients with preterm labor*. Cukurova Medical Journal, 2022. **47**(2): p. 697-703.

