

Oksitosin ile Neonatal Hiperbilirubinemi Arasındaki İlişki

M.Ali YÜCE¹, Orkide ŞANCI², Turgut YARDIM³

ÖZET

Çalışmamızda oksitosin ile doğum induksiyonu yapılan ve yapılmayan normal vaginal doğum yapmış 68 gebelik alındı. Gruplar arasında hematolojik ve biokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Kordon kanı hemoglobin, hematokrit ve trombosit ortalamaları her iki grupta benzer iken, lökosit ortalamaları oksitosin grubunda daha yükseldi. Kordon kanı hemoglobin ve hematokrit ortalamalarının benzer olması, oksitosin kullanımı sonrası plasental transfüzyonun ya da hemolizin artışı şeklindeki teorileri desteklememektedir. Kordon kanı biokimyasal değerleri de her iki grupta benzerdi. Sodyum değerlerinin farksız olması hipoosmolalite, LDH değerlerinin farksız olması da hemoliz durumunun mevcut olmadığı şeklinde yorumlandı.

Kordon kanı ile postpartum 1., 2., 3. gün topuk kanı plasma total bilirubin ortalamaları açısından da gruplar arasında fark bulunmadı. Bu durum doğum eyleminden kullanılan oksitosinin bilirubin değerleri üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doğum induksiyonu, oksitosin, neonatal hiperbilirubinemi.

SUMMARY

IS THERE ANY RELATIONSHIP BETWEEN OXYTOSIN AND NEONATAL HIPERBILURIBINEMIA

In this study there were 68 pregnant women and who had normal spontaneous delivery and who were delivered by oxytosin induction. Biochemical and hematological parameters were compared between both groups.

Average values of umbilical cord blood hb., hct., plt. were similar in both groups, but wbc. levels of women who had delivered by oxytosin induction were higher than the other group.

Since here was no difference in umbilical cord hb., hct., levels between both groups, we couldn't find any role of increasing placental perfusion theory and hemolysis theory which have been published before.

Umbilical cord biochemical parameters were similar in two groups. There was no difference in Na value in these two group. We suggest that it's depends on hypoosmolality. LDH values average were similar in two groups. We think that it's depends on lack of hemolysis in this cases.

There were no difference in umbilical cord blood and post partum 1.th, 2.th, 3.th blood plasma total bilirubin average values between both group. Finally we find that there is no relationship between bilirubin levels with oxytosin which is used during delivery.

Key Words: Labor induction, oxytosin, neonatal hiperbiluribinemia.

Son zamanlarda kayda değer neonatal sarsılık insidansının arttığı ileri sürülmektedir. Başta doğum eylemini induklemek için oksitosin kullanımının artması olmak üzere, obstetrik yaklaşım ve uygulamalardaki değişiklikler bu

artıştan sorumlu tutulmuştur. Birçok faktör söz konusu olduğundan obstetrik pratikteki hangi değişikliklerin neonatal sarsılık insidansını etkilediğini değerlendirmek zordur.

¹ Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

² Uzm.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

³ Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

Oksitosin kullanımının nedensel bir faktör olabileceğini savunan yaynlarda (1,2,3) ileri sürülen sebepler arasında nispi hepatik glukuroniltransferaz immatüritesi (spontan eyleme girmeyenlerde), anoksik karaciğer hasarı, artmış plasentofetal transfüzyon, artmış eritrosit frajilitesi ve eritrositlere mekanik travma yer almaktadır. Eritrosit deformabilitesi eritrosit ömrünü belirleyen önemli bir parametredir ve çeşitli durumlarda azalmış deformabilite, hemoliz artışı ile sonuçlanmaktadır. Eritrositlerin osmotik şişmesi ve deformabiliterini kaybetmeleri, oksitosinin vazopressin benzeri etkisi ve izotonik sodyum içeren konsantre sıvı yerine %5 Dekstroz gibi sodyumsuz dilue bir sıvı içinde verilmesi sonucu gelişen hipoosmolaliteye atfedilmiştir (4,5,6).

Oksitosin kullanımı ile neonatal sanlık arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (7).

Biz bu prospektif çalışmayı, anneye oksitosin verilmesi ile daha sonra oluşan neonatal hiperbilirubinemi arasında bir ilişki olup olmadığını tayin etmek amacıyla klinigimizde yaptık. Bunun için oksitosin infüzyonu ile eylemi indüklenen bir grup gebe ile spontan doğum yapan bir grup gebede, başta kordon kanı total bilirubin düzeyleri olmak üzere diğer biokimyasal ve hematolojik değerleri karşılaştırdık.

MATERİYAL VE METOD

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na 28.04.1994 ile 04.10.1995 tarihleri arasında başvurup normal-vaginal doğum yapan toplam 68 gebe prospektif olarak incelendi.

Çalışmaya; gebelik haftası 37. haftanın, doğum ağırlığı 2500 gramın ve apgarı 6'nın altında olan olgular alınmadı. Rh ve ABO uyuşmazlığı bulunan olgular da çalışma dışı bırakıldı. Enstrümental doğum uygulanmadı. Olguların tümü tek fetuslu ve baş prezentasyonunda idi. Çalışmaya alınan gebeler; oksitosin ve kontrol grubu olmak üzere iki grup altında incelendi.

Oksitosin grubuna; doğum eylemi indüklenen 26 gebe dahil edildi. İndüksiyon endikasyonlarını; postterm gebelik, membranların prematüre rüptürü ve gebelik ile ilişkili hipertansif hastalıklar oluşturuyordu. Oksitosik ajan olarak oksitosin, infüzyon sıvısı olarak %0.9 NaCl serumu kullanıldı. Eylem indüksiyonuna; 1000 cc %0.9 NaCl serum içine 10 ü oksitosin konup 4 gtt/dk hızı ile başlandı. Doz, düzenli kontraksiyonlar oluşana kadar 30 dakikalık aralıklarla 4 gtt/dk olarak artırıldı. Daha

sonra sabit hızda devam ettirildi. Kontrol grubuna; doğum eylemi spontan olarak başlayıp sonlanan 42 gebe dahil edildi. İnfüzyon sıvısının ilave bir faktör olmaması için %0.9 NaCl serum bu gruba da verildi.

Hastaların hiçbirinde gebelik öncesi oral kontraseptif kullanma öyküsü yoktu. Travay esnasında herhangi bir analjezik kullanılmadı. Infantların hepsi anne sütü ile beslendi.

Kordon klampe edilip kesildikten hemen sonra alınan kordon kanında, Hb, Hct, lökosit, trombosit, glükoz, total bilirubin, LDH, total protein, albümín, elektrolit (Na, Cl, K, Ca) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca postpartum üç gün süresince bebek topuk kanında total bilirubin ve Htc düzeylerine bakıldı.

Hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri "Medenic Ca 610" tipi otoanalizör ile saptandı. Glükoz, total protein, albümín ve kalsiyum değerleri "Dupont marka Dimension ES" otoanalizöründe Dupont kitleri ile saptandı. LDH düzeyi "Coulter-CPA" otoanalizöründe "Diasys" kitleri ile saptandı. Sodyum, potasyum ve klor değerleri ise "Medica-Easy Lyte Plus Na/K/Cl" otoanalizöründe iyon selektif olarak saptandı. Kordon kanı ve topuk kanındaki total bilirubin ve hematokrit değerleri ise spektrofotometrik olarak saptandı.

Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statical System, Utah) istatistik paket programında; Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Değerler ortalama±standart sapma şeklinde verildi, $p<0.05$ istatistiksel olarak anamlı kabul edildi.

BULGULAR

Oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı hematolojik parametrelerinin ortalamaları Tablo 1'de görülmektedir. Lökosit sayısı ortalaması oksitosin grubunda (16118.18 ± 6718.18) kontrol grubuna kıyasla (11352.38 ± 4691.02) daha büyüktü. Fark istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ($p=0.01$). Kordon kanı hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinin ortalamaları açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 2'de oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı biokimyasal parametrelerinin ortalamaları görülmektedir. Kordon kanı glükoz, LDH, total protein, albümín, sodyum, klor, potasyum ve kalsiyum değerlerinin ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

TABLO I: Oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı hematolojik değerlerinin karşılaştırılması

Kordon	Oksitosin Grubu	Kontrol Grubu	z	p
Hb (gr/dl)	15.09±1.68	14.98±1.43	0.60	0.55
Htc (%)	48.78±7.66	49.42±5.75	0.04	0.97
Plt	282809.5±69444.66	253250±82650.74	1.47	0.14
WBC	16118.18±6718.18	11352.38±4691.02	2.59	0.01*

TABLO II: Oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı biokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Kordon	Oksitosin Grubu	Kontrol Grubu	z	p
Glükoz (mg/dl)	59.4±21.79	55.19±13.86	0.61	0.54
LDH (IU/dl)	379.17±101.19	381.88±127.1	0.19	0.85
T.Protein (gr/dl)	6.14±0.66	6.52±1.52	0.22	0.82
Albümin (gr/dl)	2.89±0.35	2.98±0.74	0.92	0.36
Na (mEq/L)	136.24±3.05	135.7±4.12	0.08	0.94
Cl (mEq/L)	107.29±3.16	106.33±2.08	1.51	0.13
K (Eq/L)	5.34±2.44	4.76±0.77	0.06	0.95
Ca (mg/L)	10.1±0.63	9.89±0.57	0.87	0.38

Oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı ile doğum sonrası birinci, ikinci ve üçüncü gün topuk kanı hematokrit ve total bilirubin değerlerinin

ortalamaları sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'de görülmektedir

TABLO III: Oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı ile doğum sonrası 1., 2. ve 3. gün topuk kanı hematokrit değerlerinin karşılaştırılması

Hct (%)	Oksitosin Grubu	Kontrol Grubu	z	p
Kordon	48.78±7.66	49.42±5.75	0.04	0.97
1.gün	54.39±7.78	55.72±7.91	0.62	0.54
2.gün	56.32±6.01	58.89±7.88	1.37	0.17
3.gün	55.00±6.24	60.20±6.81	1.24	0.21

TABLO IV: Oksitosin ve kontrol grubu olguların kordon kanı ile doğum sonrası 1., 2. ve 3. gün topuk kanı total bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

TB (mg/dl)	Oksitosin Grubu	Kontrol Grubu	z	p
Kordon	1.70±1.41	1.59±0.95	0.06	0.95
1.gün	4.61±2.00	4.26±2.59	0.82	0.41
2.gün	7.75±2.53	9.03±3.45	1.92	0.06
3.gün	9.77±2.73	12.23±2.75	1.36	0.17

Kordon kanı ile doğum sonrası birinci, ikinci, ve üçüncü gün topuk kanı hematokrit ve total bilirubin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

korelasyon varlığının gösterilmesi üzerine çeşitli açıklamalar geliştirilmiştir. Ancak oksitosinin bilirubin glukuronidasyonu üzerine herhangi bir direkt etkisi invitro olarak gösterilememiştir.

1977 ve 1979 yıllarında Singhi (6) ve Buchan (4), oksitosin ile indüklenmiş neonatal hiperbilirubinemii patogenezinin, oksitosinin antidiüretik etkisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştürlerdir. Singhi ve arkadaşları, maternal

TARTIŞMA

Bazı çalışmalarla oksitosinle indüklenmiş doğumlar ve neonatal hiperbilirubinemii arasında

oksitosin alımı sonrası doğan yenidoğanların kordon kanlarında hiponatremi, hipoosmolalite ve osmotik eritrosit frajilitesinde artış varlığını bildirmiştirlerdir. Ayrıca hem serum osmolalitesi hem de serum sodyum düzeyi ile serum bilirubin değerleri arasında 72. saatte negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Oksitosinin antidiüretik etkisi aslında ADH'nın 1/100'ü kadardır. Ancak farmakolojik dozlarda bu etki önemli olabilir. Oksitosin fetal serumda elektrolit dengesini değiştirek suyun eritrosit içine girmesine sebep olup hücre sekestrasyonunu ve hemolizi hızlandırıyor olabilir. Bu araştırmacılar, oksitosin ile birlikte verilen büyük volümdeki elektrolitsiz dekstroz solusyonlarının ileri sürülen patogenetik mekanizmaya katkıda bulunan bir faktör olduğunu ima etmişlerdir.

Buchan da (4), oksitosin verilen eylemlerden doğan yenidoğanların kordon kanlarında eritrosit deformabilitesini düşük bulmuştur ve hemolize eğilimin arttığını ileri sürmüştür. Aynı yenidoğanların kordon kanında osmolalite ve hematokrit değerlerini düşük, total bilirubin ve LDH değerlerini yüksek bulmuştur

D'Souza ve arkadaşları (8) oksitosin verilen eylemlerden doğan yenidoğanların kordon kanlarında bilirubin değerlerini yüksek, hemoglobin değerlerini düşük bulmuşlardır.

Gebeye verilen oksitosin infüzyonunun direkt ve hızlı bir antidiüretik etkisi olduğu açıktır. Ayrıca maternal osmotik basınç ve sodyum değerlerindeki değişiklikler fetal değerlerde de çabuk ve paralel değişikliklere sebep olur. Sonuç olarak ileri sürülen patogenetik mekanizma makuldür.

Bizim çalışmamızda oksitosin ve kontrol grubu arasında kordon kanı sodyum değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Her iki grubda % 0.9 NaCl kullanmamız bu neticenin alınmasında etkili olmuş olabilir. Kordon kanı hemoglobin, hematokrit ve total bilirubin değerleri açısından da, her iki grub arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). (Tablo 1). Infantın plasma total bilirubin ve hematokrit değerleri postpartum üç gün süreyle izlendiğinde de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 3,4). Çalışmamızın Singhi'nin çalışmasından başlıca farklı olgulardan hiçbirinin aşırı volümlerde serbest sıvı infüzyonuna maruz kalmamasıdır. Buchan ve D'Souza'nın çalışmalarında ise parenteral verilen sıvının tipi ve miktarından bahsedilmemiştir.

Feeney'in (9) çalışmasında, oksitosin infüzyonu ile ilişkili maternal su intoksikasyonu incelenmiştir. Bu çalışmada da, büyük volümdeki elektrolitsiz sıvı önemli bir katkı faktörü olmuştur. Çalışmamızda oksitosin grubunun plasma bilirubin değerlerinin daha yüksek olmamasını, oksitosin

infüzyonu esnasında verilen sıvının sodyum için izotonik olmasına bağladık.

Johnson ve arkadaşlarının (6) 1984'te yayınlanan çalışmalarında da eylem indüksiyonu amacıyla sodyum için hemen hemen izotonik olan %5 Dekstroz-Ringer Laktat infüzyonu kullanılmış ve yenidoğanların bilirubin yapımı ile serum bilirubin değerleri yüksek bulunmamıştır. Bu çalışma bizim elde ettigimiz neticeyi destekleyecek yöndedir.

Çoğu fetal proteinin 3.ay gibi erken bir dönemde fetal karaciğerde aminoasitlerden sentezlendiği bilinmektedir. Buna göre albüm konsantrasyonu maternal konsantrasyona bağımlı değildir ve bu nedenlerden dolayı umbilikal arterdeki protein değerlerinin fetal karaciğer maturitesini yansıtabileceği düşünülmüştür. Kordon kanı total protein değerleri ile gestasyonel yaş arasında yakın bir korelasyon bulunması bu düşünceyi desteklemiştir.

Granat ve arkadaşları 1981'de (5) yaptıkları çalışmada, SCAT grubunda kordon kanı total protein değerlerini daha düşük bulmuşlar ve bu sonucu spontan eyleme girmemiş fetüslerin relativ olarak prematür doğmasına atfedmişlerdir. Bu düşünce, 1973'te Liggins, Patten ve Trubull tarafından ileri sürülen, doğum eyleminin spontan başlamasında fetal karaciğerin muhtemel rolünü de desteklemektedir. Spontan ile indüklenmiş eylemler arasında kordon kanı total protein değerleri açısından böyle bir farklılığın olmaması akla uygundur. Çünkü başarı ile sonuçlanan indüksiyon girişimi, iyi bir fetal maturite derecesini yansıtır.

Bizim çalışmamızda da, kordon kanı total protein ve albümun değerleri açısından oksitosin ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Bu durum bizim vaka seçiminde oksitosin grubu ile kontrol grubu arasında matürite farkının olmadığını göstermektedir.

Oksitosin ve insülin arasında yapısal bir benzerlik olması nedeniyle oksitosinin insülin benzeri etkisinin olduğu, her ikisinin de yağ dokusunda glükoz kullanımını stimule ettiği kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarla, spontan ve indüklenen doğumların her ikisinde de doğumun seyri esnasında anne kanında glükoz değerlerinin arttığı, spontan doğumlarda insülin değerlerinin değişmediği, indüklenen doğumlarda ise glükoz ile birlikte insülin değerlerinde artış olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine oksitosinin kan glükoz değerlerini artırdığı ve insüline antagonist etki yaptığı düşünülmüştür.

Bebek kan glükoz değerleri ise spontan ve indüklenmiş doğumlar arasında fark

göstermemektedir. İnsülinin plasentadan çok az ve yavaş geçmesi sebebi ile anneden geçen glükozun fetusun kendi insülini ile kontrol edilmeye çalışılması, bebek kan glükozunun oksitosinden etkilenmemesine yol açmaktadır. Ayrıca indüksiyon amacı ile verdigimiz oksitosin plasentadan geçmediği için bebek glükoz düzeyine direkt etki etmesi düşünülemez. Doğanay ve arkadaşlarının 1995'teki (10) çalışmada, oksitosin ve kontrol grubunda kordon kanı glükoz değerleri farklı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da kordon kanı glükoz değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

SONUÇ

Anneye oksitosin verilmesiyle daha sonra oluşan neonatal hiperbilirubinemi arasında bir ilişki olup olmadığını tayin etmek amacıyla yaptığımız çalışmada öncelikle şartlık için risk oluşturabilecek faktörleri en aza indirmeye çalıştık. Bu amaçla ABO, Rh uyumazlığı mevcut, 2500 gramın ve 37 haftanın altında, düşük apgar skorlu ($6 \downarrow$) olguları

çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca infüzyon sıvısı olarak sodyum için izotonik olan solüsyonu her iki grubda kullandık.

Çalışmamızda oksitosin verilen ve verilmeyen (kontrol) gruplar arasında hematolojik ve biokimyasal parametreleri karşılaştırdık. Kordon kanı hemoglobin, hematokrit ve trombosit ortalamaları da her iki grupta benzer iken, lökosit ortalamaları oksitosin grubunda daha yüksekti. Kordon kanı hemoglobin ve hematokrit ortalamalarının benzer olması, oksitosin kullanımı sonrası plasental transfüzyonun ya da hemolizin arttığı şeklindeki teorileri desteklememektedir. Kordon kanı biokimyasal değerleri de her iki grupta benzerdi. Sodyum değerlerinin farksız olması hiposmolalite, LDH değerlerinin farksız olması da hemoliz durumunun mevcut olmadığını teyit etmektedir.

Kordon kanı ile postpartum 1., 2., 3. gün topuk kanı plasma total bilirubin ortalamaları açısından gruplar arasında fark olmaması, oksitosin'in bilirubin değerleri üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Calder AA, Moar VA, Ounsted MK, Turnbull AC. Increased bilirubin levels in neonates after induction of labour by intravenous prostaglandin E₂ or oxytocin. *The Lancet*. 1339-1342, 1974.
- Beazley JM, Alderman B. Neonatal hyperbilirubinaemia following the use of oxytocin in labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 82: 265-271, 1975.
- Chew WC. Neonatal hyperbilirubinaemia: a comparison between prostaglandin E₂ and oxytocin inductions. *Br J Med*. 679-680, 1977.
- Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction of labour with oxytocin. *Br J Med*. 2: 1255-1257, 1979.
- Granat M, Borochowitz Z, Berger A, Sharf M. Bilirubin and protein concentration in cord blood after spontaneous versus induced labor. Correlation to neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinat Med*. 9: 27-33, 1981.
- Johnson JD, Aldrich M, Angelus P, Stevenson DK. Oxytocin and neonatal hyperbilirubinemia. *AJDC*. 138: 1047-1050, 1984
- Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, Skovgard IB. Neonatal jaundice after labour induced or stimulated by prostaglandin E₂ or oxytocin.. 991-994 *The Lancet*, 1982.
- D'Souza SW, Black P, Macfarlane T, Richards B. The effect of oxytocin in induced labour on neonatal jaundice. *Br J Obstet Gynaecol*. 86: 133-138, 1979.
- Russel KP, Biswas MK. The course, conduct of normal labor and delivery. In: Pernoll ML, ed. *Current Obstetric Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Connecticut, Appleton Lange, 7th edit. 1991, 198-223.
- Doğanay M, Doğan M, Mollamahmutoğlu L, Göknen O. Oksitosin infüzyonunun anne ve bebek kanında total glükoz, total kalsium, total protein, albümين ve globulin düzeylerine etkisi. *Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler*. 5: 34-39, 1995.