

# Son Trimester Ölü Fetüs Olgularında Lokal PGE2-Jel Uygulanması (\*)

Melahat KESİM, Özkan ÖZVERİM, İsmet KARLIK, Almıla YILDIZ

Şişli Etfal Hastanesi, 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

## ÖZET

Fetal ölümü takiben spontan trayay, olguların % 95'inde 5 hafta içinde başlamaktadır. Ölü fetüsün doğumundaki gecikme koagülopati, korioamnionitis gibi ciddi maternal komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Ayrıca ölü fetüsü taşıdığı öğrenen annenin psikolojik durumu spontan doğumu beklemeyecek derecede düşüktür. Son trimester ölü fetüs olgularının induksiyonunda PGE2-jel etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 80 ölü fetüs olgusu dahil edildi. Bunların 30'u çalışma, 50'si ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki olgulara transservikal 0.5 mg PGE2-jel, kontrol grubundaki olgulara ise sadece oksitosin infüzyonu uygulandı. Bishop skoru 5'in üzerinde olan olgularda gerek oksitosin gerek PGE2-jel grubunda doğum hızları ve oranları oldukça yüksek olup, gruplar arası istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bishop skoru 5 ve altında olan olgularda gerek PGE2-jel grubunda doğum hızları ve oranları oldukça yüksek olup, gruplar arası istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bishop skoru 5 ve altında olan olgularda PGE2-jel grubunda başarı oranı ortalama 6.0 saatte % 65, oksitosin (kontrol) grubunda ortalama 6.2 saatte % 38 olup başarı oranları arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Her iki grupta da yan etki ve komplikasyon minimal idi. Servikal olgunlaşma göstermeyen üçüncü trimester ölü fetüs olgularında PGE2-jel ekstraamniotik ve intraservikal induksiyon yöntemi tercih edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Ölü fetüs, 3. trimester, PGE2-jel

## Local PGE-2 Gel Application in Patients with Last Trimester in Utero Mort Fetuses

Spontaneous labor after fetal death usually occurs within 5 weeks in 95 % of the cases. If expulsion of the dead fetuses lasts longer, then serious maternal complications, such as coagulopathy and chorioamnionitis may occur. Also the psychological state of a mother carrying a dead fetus is of concern. We planned to study the effectiveness of PGE2-gel application in the induction of labor in cases with last trimester in utero mort fetuses. We based our study in 80 in utero mort fetus cases. The study group consisted of 30 patients and 50 patients were included in the control group. We applied 0.5 mg PGE2-gel to the cases in the study group and oxytocin infusion was given to the control group. In patients with Bishop's scores greater than 5, the expulsion rates and ratios in both PGE2-gel and oxytocin groups, were high. The differences was not statistically significant ( $p>0.05$ ). In cases with Bishop's scores 5 and less, the success rate was in the PGE2-gel group 65 % in 6.0 hours and in the oxytocin (control) group 38 % in 6.2 hours and the difference was found significant ( $p<0.05$ ). Side effects and complications were minimal in both groups. In third trimester in utero mort fetus cases with cervical ripening extraamniotic, intracervical PGE2-gel application must be preferred.

**Key words:** In utero mort fetus, third trimester, PGE2-gel

## GİRİŞ

Başarılı bir doğum için, uterin korpustaki myometrial kontraktilitenin artması yanında uterin servisinde olgunlaşmış olması gerekir. Olgunlaşmamış bir serviks varlığında induksiyon girişimleri genellikle başarısızdır ve zorlamalar uterin tetani, uterin rüptür ve akut fetal distress gibi ciddi istenmeyen sonuçlar doğurabilir<sup>(1,2)</sup>. Gebeliğin sonlarına doğru

servikal olgunlaşma (yumuşama, silinme ve açılma) progesteron/östrojen oranındaki değişime ve lokal prostoglandin salınımının etkisiyle başlar. Serviks yapısındaki hyalüronik asid ve su oranı artarken serviksin sert yapısından sorumlu olan dermatan ve kondroidin sülfat oranı azalır<sup>(2,3,4)</sup>.

İntrauterin fetus ölümü gebeliklerin % 0.7-4'ünde gözlenen bir gebelik komplikasyonudur. Bu durumlarda korioamnionitis ve koagülopati tehlikesi nedeni ile spontan doğum eylemini beklemek yerine gebelik bir an önce sonlandırılmalıdır.

(\*) 4. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde tebliğ edilmiştir. İstanbul 26-30 Nisan 1994, Yazışma adresi: Dr. Melahat Kesim, 9. Kısım A. 8/B D. 117 Ataköy 34750 İstanbul

Bu çalışmada, PGE2-jel uygulamasının son trimester ölü fetüs olgularının doğumunun indüksiyonundaki etkinliği araştırıldı.

## MATERYAL ve METOD

1990-1992 yılları arasında Şişli Etfal Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne yatırılan 80 ölü fetüs olgusu incelendi. Gebelik haftaları 25-42 arasında olan olguların 30'u çalışma, 50'si kontrol grubunu oluşturdu. Olguların gruplara dağılımı randomize olarak yapıldı. Çalışma grubundaki olgulara PGE2-jel kontrol grubundaki olgulara sadece oksitosin uygulandı. Belirgin uterin kanama ve kontraksiyonu olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların obstetrik anamnezleri alındı. Ultrasonogram ile gebeliğin intrauterin ve bozulmuş olduğu gösterildi, mümkün olduğunda fetal biometri yapıldı. Dahiliye konsültasyonu yapılarak, olguların ağır sistemik hastalıkları (kalp yetmezliği, kronik hipertansiyon gibi.) bulunmadığı saptandı. Tam kan sayımı, idrar tetkiki, serum fibrinojen düzeyi, kanama pıhtılaşma zamanı ve aPTT rutin olarak araştırıldı.

Uygulama öncesi servikal durum Bishop skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (Tablo 1) (6). Çalışma ve kontrol grubundaki olgular Bishop skoru yönünden 5 ve altı ile 5 UstU olarak iki alt gruba ayrıldı.

Çalışma grubunda Prostaglandin E2 (Dinoprostone) 0.5 mg jel kullanıldı. Jel'in 1/2'si ekstraamniotik, kalan 1/2'si ise intraservikal uygulandı. Uygulama sonrası hasta 30 dakika supin pozisyonunda yatırıldı. Uygulama öncesi ve sonrasında kan basıncı ve nabız hızı her 30 dakikada bir, vücut ısısı 4 saat aralarla ölçüldü. Uygulamada ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi. Uygulama sonrası doğum gerçekleşmemiş ise ilk servikal değerlendirme 12. saatte yapıldı. Bishop skoru 5'in üstüne çıkan olgulara oksitosin infüzyonu başlandı (5 Ü.oksitosin % 5 dekstrozu içinde 8 damla/dakika ile, her 30 dakikada bir 4 damla artırılarak 40 damla/dakikaya çıkıldı). 40 damla/dakikada en az bir saat infüzyona devam edildi. Bu süre sonunda doğum eylemi başlamamış ise infüzyon sonlandırıldı ve uygulama başarısız kabul edildi. Kontrol grubundaki olgulara ise sadece oksitosin (çalışma grubunda uygulanan doz ve sürede) infüzyonu uygulandı.

Tüm olgularda postpartum kavum kontrolü yapılarak plasenta] retansiyon önlemleri. Rutin puerperal kontrol incelemeleri yapıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak t-testi ve ki-kare (fourfold table tekniği ile) testi kullanılarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Yaş, parite, gebelik haftası, servikal skor yönünden karşılaştırılabilir olarak incelenen grupların karakterleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterile-

**Tablo 1. Olgulara kullandığımız Bishop servikal skorlama yöntemi (Obstet Gynecol 24:266, 1964).**

ÖZELLİK	P U A N L A M A			
	0	1	2	3
Önde gelen kısım	-3	-2	-1/0	+1/+2
Dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Effasman (%)	30	40-50	60-70	80
Kıvrım	Sert	Orta	Yumuşak	
Pozisyon	Arka	Orta	Önde	

≤5: Olgunlaşmamış serviks

>5: Olgunlaşmış serviks

**Tablo 2. 25-42 haftalık gebeliği olan çalışma ve kontrol grubundaki olguların özellikleri.**

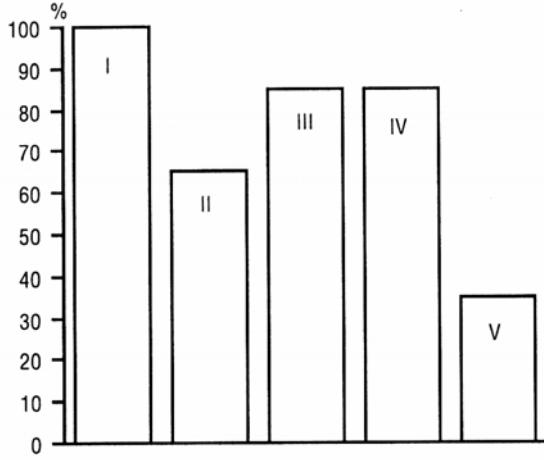
Özellik	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	>5* (n:13)	≤5* (n:17)	>5* (n:24)	≤5* (n:26)
Multiparite	7/13	9/17	12/24	14/26
Yaş (yıl)	25.0	24.4	23.2	24.8
Gebelik Haftası (hafta)	31.7	32.0	32.3	31.7
İlk servikal skor	6.4	3.3	6.6	3.2

\* Servikal puanı

medi (p>0.05). Bulgular Tablo 2'de toplu halde özetlendi.

Çalışma grubunda yer alan Bishop skoru 5'in üstünde olan 13 olgunun tümünde ortalama 4.6 saatte (2-8) doğum gerçekleşti. Çalışma grubunda yer alan Bishop skoru 5 ve altında olan 17 olgunun 11'i (% 65) ortalama 6.0 saatte (4-12) doğum yaptı. Doğumun gerçekleşmediği 6 olgunun (% 35) 4'ünde (% 24) 12. saatin sonunda yapılan servikal değerlendirmede servikal skorun 5'in üstüne çıktığı görüldü (ortalama 6.5). Bu 4 olgu uygulanan oksitosin infüzyonuna yanıt verdi ve ortalama 2.25 saatte doğum yaptılar. Sonuçta kümülatif servikal olgunlaşma ve doğum oranı, Bishop skoru 5 ve altında olan olguların yer aldığı çalışma grubunda % 89 bulundu.

Kontrol grubunda yer alan başlangıç Bishop skoru 5'in üstünde olan 24 olgunun 21'i (% 87) ortalama 4.8 (3-10) saatte, servikal durumu uygun olmayan 26 olgunun 10'u (% 33) ortalama 6.2 saatte (5-11) doğum yaptı. Doğum yapmayan olguların servikal durumu incelendiğimde 16 olgunun sadece birinde



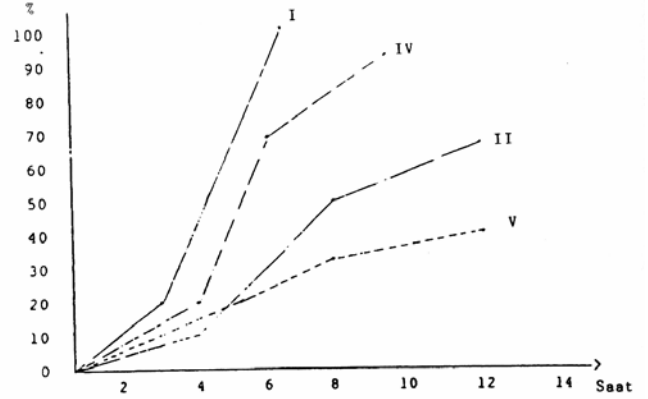
**Grafik 1.** 25-42 haftalık gebeliği olan çalışma ve kontrol grubundaki olgularda yöntemlerin etkinliği.  
 I: Bishop > 5 olgularda prostoglandin E2  
 II: Bishop ≤ 5 olgularda prostoglandin E2  
 III: Bishop ≤ 5 olgularda prostoglandin E2+oksitosin  
 IV: Bishop > 5 olgularda oksitosin  
 V: Bishop ≤ 5 olgularda oksitosin

**Grafik 1.** 25-42 haftalık gebeliği olan çalışma ve kontrol grubundaki olgularda yöntemlerin etkinliği.

(% 6) skorun 5'in üstüne çıktığı tespit edildi.

Bishop skoru 5'in üstünde olan olgularda PGE2 grubunda başarı ortalama 5.6 saatte % 100 (13/13), kontrol grubunda ortalama 4.8 saatte % 87 (21/24) olarak belirlendi, gruplar arasındaki başarı ve süre farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bishop skoru 5 ve altında olan olgularda PGE2 grubunda başarı 6.0 saatte % 65 (11/17), oksitosin grubunda 6.2 saatte % 38 (10/26) olarak gerçekleşti. Gruplar arasındaki başarı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Grafik 1 ve 2'de PGE2 ve oksitosinin etkinliği ve kümülatif hızları şematize edildi.

Çalışma grubunda olguların birinde (% 3.3) bulantı, diyare görüldü. Postpartum aşırı kanama (500 ml üstü), uterin hipertoni, hipotansiyon hiçbir olguda gözlenmedi. Rutin uygulanan kavum kontrolünde 5 olguda (% 10) plasental retansiyon saptandı. Profilaktik antibiyoterapi yapılmadığı halde hiçbir olguda postpartum endometrit gelişmedi. Kontrol grubunda ise plasenta retansiyonu 3 olguda (% 6) saptanırken postpartum endometrit (profilaktik antibiyoterapi yapılmadı) bir olguda (% 2) gerçekleşti. Her iki grupta da karşılaştığımız yan etki ve komplikasyonların birbirinden farkının istatistiksel bir değeri bulunmadı ( $p>0.20$ ).



**Grafik 2.** 25-42 haftalık gebeliği olan çalışma ve kontrol grubundaki olgularda yöntemlerin kümülatif hızları.  
 I: Bishop > 5 olgularda prostoglandin E2  
 II: Bishop ≤ 5 olgularda prostoglandin E2  
 IV: Bishop > 5 olgularda oksitosin  
 V: Bishop ≤ 5 olgularda oksitosin

**Grafik 2.** 25-42 haftalık gebeliği olan çalışma ve kontrol grubundaki olgularda yöntemlerin kümülatif hızları.

## TARTIŞMA

İntrauterin fetüs ölümü bir gebelik komplikasyonu ve olguların % 95'inde spontan doğum eylemi en geç 5 hafta içinde başlar. Ölü fetüs tespit edildiğinde dissemine intravasküler koagülopati gelişebileceğinden gebelik bir an önce sonlandırılmalıdır<sup>(1,2)</sup>. Bishop skoru elverişsiz ölü fetus olgularında genellikle oksitosin infüzyon induksiyon yöntemi yetersiz kalmakta, doğum sonlandırılmamaktadır. Granström ve arkadaşları lokal PGE2'nin uygulama yerlerine göre myometrial aktiviteye olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada myometrial yanıtın en güçlü transservikal ekstraamniotik, en zayıf intraservikal uygulamada olduğunu göstermişlerdir<sup>(6)</sup>. Rath ve Kuhn'un çalışmalarındaki gibi<sup>(7)</sup> PGE2 jeli intraservikal uygulayarak serviksi olgunlaştırmayı, ekstraamniotik uygulayarak doğumu indüklemeyi kombine olarak gerçekleştirmek istedik.

Rayburn ve Wingerup yaptıkları çalışmada PGE2 jelin serviksteki etkisinin PGE2'ye bağlı olduğunu, viskoz komponentin bir etkisi olmadığını göstermişlerdir<sup>(8,9)</sup>. Ulmsten ve arkadaşları çeşitli endikasyonlarda 50 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada Bishop skoru 5'in altında olan 20 olguda intraservikal uyguladıkları PGE2 jel ile ortalama 6.5 saatte, Ekman ve arkadaşları ise aynı özellikteki olgu grubunda 12 saatte, nulliplarlarda % 67 ve multiparlarda % 80 oranında doğum gerçekleştirdiklerini rapor etmişlerdir<sup>(10,11)</sup>. Ulmsten ve arkadaşları çeşitli en-

62 ve % 66, servikal olgunlaşma oranını % 90 ve % 96 olarak bulduklarını ifade etmektedirler<sup>(9)</sup>. Montan ve arkadaşları Bishop skoru 5'in altında olan preeklampatik gebelerde tek doz intraservikal PGE2 ile nulliplarlarda % 63 doğum, % 89 servikal olgunlaşma, multiparlarda % 57 doğum % 100 servikal olgunlaşma bildirmektedirler<sup>(12)</sup>. Rath ve Kuhn ölü fetus olgularında kontraksiyonlar başladıktan sonra travayı oksitosinle desteklemişler ve bu seride 24 saatte % 83.3, 30 saate % 97 başarıya ulaşmışlardır<sup>(7)</sup>. Çalışmamızda Bishop skoru 5'in üstündeki olgularda ortalama 4.6 saate % 100 doğum oranı Ulmsten ve arkadaşlarının ile aynı, Ekman ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir. Bishop skoru 5'in altında olan olgularda bulduğumuz ortalama 6.0 saatte % 65 doğum oranı literatür ile benzerlik göstermektedir.

Prostaglandinlerin en sık rastlanan sistemik yan etkisi olan gastroentestinal (bulantı, kusma, ishal) bozukluklar intraservikal uygulanım ile en aza indirgenmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz gastroentestinal yan etki sıklığı literatürdeki % 10 ve altı değerler ile benzerdir<sup>(9,13,14)</sup>. Wengerup ve arkadaşları, Calder ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar ile 0.5, 1.0, 5.0 mg dozlarda intraservikal uygulanan PGE2 jelin servikal olgunlaşma üzerinde farklı etki oluşturmadığını gösterdiler. Bununla birlikte uterin hipertonus sıklığının 5 mg'lık uygulamada belirgin derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir<sup>(9,15)</sup>. Çalışmamızda PGE2 0.5 mg dozda kullanılmıştır. Rath ve Kuhn 42 in utero mort fetus olgusundan 3'ünde 500 ml kanama (2'si atoni kanaması) bildirmişlerdir<sup>(7)</sup>. Profilaktik antibiyotik kullanmadığımız çalışma grubunda hiçbir olguda postpartum endometritis gözlenmeyişi profilaksi uygulanmayan diğer araştırmacıların sonuçları ile benzerdir<sup>(9,10,14)</sup>.

Sonuç olarak, servikal olgunlaşma gösteren ölü fetus olgularında oksitosin infüzyonu ilk seçenek olmalı, ancak servikal olgunlaşma göstermeyen olgularda 0.5 mg PGE jel (1/2'sinin ekstraamniotik, 1/2'sinin intraservikal) uygulanması tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Pernoll ML, Benson RC:** Diagnosis of fetal death. In Taylor CM, Pernoll ML (eds): Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Appleton and Lange. Middle East Edition, Lebanon, 161-178, 1987.
2. **Pritchard JA, MacDonald PC, «ant NF:** Fetal Death and Delayed Delivery. In Williams Obstetrics. Norwalk, Appleton-Century-Crafts, 412-415, 1985.
3. **Speroff L, Glass LH, Kase NG:** Prostaglandins. In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams and Wilkins. Baltimore, Forth Edition, 351-379, 1989.
4. **Danforth DN, Veis A, Breen M, et al:** The effect of pregnancy and labor on the human cervix. Changes in collagen and glycoproteins, glycosaniin glycanlar. Am J Obstet Gynecol 120:641-646, 1974.
5. **Bishop EH:** Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 24:266, 1964.
6. **(İranströmL, Ekman G, Ulmsten U:** Myometrial activity after local application of prostoglandin E2 for cervical ripening and term labor induction. Am J Obstet Gynecol 162:691-694, 1990.
7. **Rath W, Kuhn W:** Cervical ripening and induction of labor by intracervical and extraamniotic prostoglandin gel application in cases of intrauterin fetal death. Int J Gynaecol Obstet 23:387-394, 1985.
8. **Rayburn WF:** Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor. A critical analysis. Am J Obstet Gynecol 160:259-264, 1989.
9. **Wingerup L, Andersson KE, Ulmsten U:** Ripening of the cervix and induction of labor in patients at term by single intracervical application of prostoglandin E2 in viscous gel. Acta Obstet Gynecol 84:11-14, 1979.
10. **Ulmsten U, Wingerup L, Anderson KE:** Comparison of prostoglandin E2 and intravenous oxytocin of labor. Obstetrics and Gynecology 54:5-9, 1979.
11. **Ekman G, Forman A, Marsal K, et al:** Intravaginal versus intracervical application of prostoglandin E2 in viscous gel for cervical ripening and induction of labor at term in patients with unfavorable cervical state. Am J Obstet Gynecol 147:657-662, 1983.
12. **Montan S, Ekman G, Sjöberg NO, et al:** Cervical ripening and/or induction by intracervical application of PGE2 in term patients with preeclampsia and unfavorable cervical states. Gynecol Obstet Invest 20:57-61, 1965.
13. **Ulmsten U:** Aspects on ripening of the cervix and induction of labor by intracervical application of PGE2 in viscous gel. Acta Obstet Gynecol 84:5-9, 1979.
14. **Ulmsten U, Wingerup L, Belfragc P, et al:** Intracervical application of prostoglandin gel for induction of term labor. Obstetrics and Gynecology 59:336-346, 1982.
15. **Calder AA, Embrey HP, Tait T:** Ripening of the cervix with extraamniotic prostoglandin E2 in viscous gel before induction of labor. Br J Obstet Gynaecol 84:264-269, 1977.