

Prostaglandin E-2 Servikal Jel İle Travayı İndükte Edilen Olgularda Hormonal Değişiklikler

HORMONAL CHANGES IN THE CASES OF INDUCING OF LABOR WITH PGE-2 GEL

Hakan KANIT, Yiğit ÖZGENÇ, Deniz EGELİ*, Fikret ERSAN, Müfit ÖZYİĞİT, Nurettin DEMİR

SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi,

* SSK Tepecik Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Doğumun başlamasında prostaglandinlerin hormonlarla ilişkisini incelemek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi - İZMİR

Materyal ve Metod: Postterm Bishop skoru 4'ten düşük 40 gebe çalışma kapsamına alınarak 28'ine intraservikal PGE-2 jel (Cerviprost-Organon), 12'sine i.v. oksitosin infüzyonu ile doğum indüksiyonu yapıldı. Her iki grupta uygulama öncesi ve 6 saat sonrası kan örnekleri alınarak FSH, LH, TSH, Prolaktin, Kortizol, DHEA-S, F-Testosteron, Estriol ve Progesteron oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: PGE-2 servikal jel uygulanan grupta DHEA-S değerleri uygulamadan 6 saat sonra anlamlı bir artış gösterdi. TSH değerleri her iki grupta da anlamlı olarak azaldı. Diğer hormonların seviyelerinde değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Doğumun başlamasında Prostaglandin ile DHEA-S arasında ilişki olduğu, diğer hormonlarda prostaglandin uygulamasına bağlı bir değişiklik olmadığı izlendi.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandin E-2 jel, Travay, FSH, LH, PRL, TSH, DHEA-S, E3, Progesteron, Kortizol

T Klin Jinekoloj Obst 1994, 4: 92-95

SUMMARY

Objective: To investigate the relationship of hormones and PGE-2 gel during the initiation of labor.

Institution: SSK Tepecik Maternity Hospital - İZMİR

Materials and Method: 40 postterm pregnant women with Bishop scores less than 4 are studied, giving PGE-2 intracervical gel (Cerviprost-Organon) to 28, and i.v. oxytocine to 12 of them. Before and 6 hours after treatment FSH, LH, Prolactine, TSH, Cortisol, DHEA-S, F-Testosterone, Estriol, and Progesteron levels are measured.

Results: DHEA-S levels were significantly higher after 6 hours in patients receiving PGE-2 gel intracervically. TSH levels significantly dropped in both groups. There was not any significant difference for other hormones.

Conclusion: There is interrelation between Prostaglandin and DHEA-S during the initiation of labor, and no other hormonal changes are found after intracervical PGE-2 application.

Keywords: PGE-2 gel, Labor, FSH, LH, PRL, TSH, DHEA-S, E3, Progesteron, Cortizol

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4: 92-95

Sürmatürasyon ve prematürrite perinatal mortaliteyi arttıran ve antenatal takipte en sık karşılaşılan sorunlardandır (1). Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan prostaglandinler sürmatürritenin önlenmesinde önemli bir yer almıştır (2-4). Ancak doğumu başlatan mekanizmaların daha iyi bilinmesi bizi hem sürmatürrite hem de prematürriteyi önlemede daha başarılı kılacaktır. Bu konuda hormonların oynadığı rol üzerinde de durulmaktadır (5,6). Son zamanlarda özellikle DHEA-S'in doğumun başlamasında ve prostaglandinlerin sentezindeki etkisini araştıran bir takım çalışmalar yayınlanmıştır (7,8). Bi-

zim bu çalışmadaki amacımız gelişen travay ile hormonlar arasında nasıl bir bağlantı olduğunu, prostaglandinlere hormonal düzeyde farklı bir yanıt alınıp alınmadığını incelemektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına 40 gebelik haftasını aşkın 22'si nullipar, 40 gebe alındı. Olgularda Bishop skoru 4'ten düşüktü (9). 22 nullipar gebeden 12'sine PGE-2 gel, 10'una Oksitosin infüzyonu uygulandı. Gebelik yaşı tüm olgularda ultrasonografi ile desteklendi. Ortalama gebelik yaşı PGE-2 grubunda 41.821 ± 0.590 (41-43 hafta arasında), oksitosin grubunda 41.833 ± 0.577 (41-43 haftalar arası), olarak bulundu (Tablo 1).

Tüm olgular prostaglandin ve oksitosin kullanımının kontrendike olduğu durumlar açısından değer-

Geliş Tarihi: 01.01.1994

Kabul Tarihi: 05.03.1994

Yazışma Adresi: Hakan KANIT

SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, İZMİR

Tablo 1. Olguların Dağılımı.

Table 1. Features of cases.

	PGE2 Jel			Oksitosin infüzyonu		
	Ort +- S + dev	n: 28 Min	Max	Ort +- S + dev	rt:12 Min	Max
Yaş	25.107+3.414	18.0	32.0	22.50+4.03	17.0	31.0
Geb. Hf	41.821 ±0.590	41	43	41.833±0.577	41	43
Parité	12 nullipar (%42.82)			10 nullipar (%83.3)		
Travay	12.60+19.47 saat			10.167+4.368 saat		
Bebek ağırlığı	3289.3+415.7 gr			3325+405 gr		

lendirildi. 28 olguya prostaglandin E-2 uygulanırken kontrol grubu olarak 12 olguya oksitosin infüzyonu ile doğum indüksiyonu yapıldı.

PQE-2 jel (Cerviprost-Organon) 0.5 mg/2ml, intra-servikal uygulandı. Bu amaçla steril koşullarda kateter internal ostiuma kadar servikal kanal boyunca yerleştirildi. Jel enjekte edilirken yavaşça çekilerek tüm servikal kanala ulaşması sağlandı. Vajinaya taşmamasına özen gösterildi. Uygulamadan sonra 9 saat içerisinde travayı başlamayan olgulara 2. doz PGE-2 jel uygulandı. Kontraksiyonları başlayan ve 4 cm.den daha fazla dilatasyon gelişen olgularda artifisyonel amniotomi yapıldı. 2. doz PGE-2 jel uygulamasına yanıt vermeyen olgularda oksitosin infüzyonuna geçildi. Kontrol grubunda oksitosin infüzyonuna intravenöz 0.5 mIU/dak ile başlanıp yeterli uterus aktivitesi sağlanıncaya kadar 15-20 dakika arayla 0.5 mIU/dak arttırılarak 4 mIU/dak.ya kadar çıkıldı.

Olgulara çalışma hakkında bilgi verilerek hormon tayinlerinde kullanılmak üzere girişim öncesi önkol yellerinden 7-8 ml düz kan alındı, ilk kan örnekleri saat 09-12 arasında, ikinci kan örnekleri bundan 6 saat sonra alındı, ikinci kez PGE-2 uygulanan olgularda ilk 6. saatte alınan değerler incelendi. Alınan kan örnekleri SSK Tepecik Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. 300/dak santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serumlarda DHEA-S, Estriol, Progesteron, Kortizol, F-Testosteron ölçümleri radioimmunoassay yöntemi ile Coat-A-Count isimli, solid fazlı 1-125 kapsayan kitler kullanılarak yapıldı. TSH, FSH, LH, Prolaktin ölçümleri IRMA yöntemi ile yapıldı. Student-t test ve korelasyon testleri kullanılarak sonuçlar değerlendirildi.

BULGULAR

PGE-2 jel uygulanan grupta ortalama 5 saat sonra, oksitosin uygulanan grupta ortalama 4 saat sonra aktif kontraksiyonlar başladı. PGE-2 uygulanan 28 olgudan 17'sinde 9 saat içinde doğum gerçekleşti (%60.7). Bunlardan 6 olgu nullipardı (%35.2). Kontrol grubunda ise 12 olgudan 6'sı ilk 9 saat içinde doğum yaptı. Bunlardan 5'i nullipardı (%83.3). PGE-2 grubunda 11 olguya ikinci doz uygulandı.

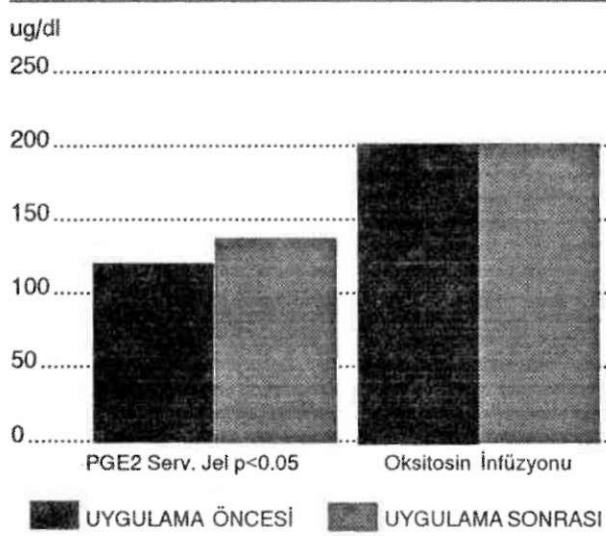
Bir olguda 2. dozu takiben oksitosin infüzyonuna geçilerek 31. saatte normal spontan doğum gerçekleşti-

rildi. Bir olguda 2. doz PGE-2 uygulamasını takiben hiperstimülasyon nedeniyle fetal distress gelişti ve olgu sezaryenle doğurtuldu. Diğer sezaryene alınan olgu travayın başında amniotomi ile mekonyum saptanan bir nullipardı. Her iki sezaryen sonrası 5. dak APGAR 9-10 olarak bulundu. PGE-2 uygulanan grupta ortalama travay süresi 12.60+19.47 saat (7-31 saat arası); oksitosin infüzyonu yapılan grupta 10.167+4.368 saat (4-14 saat arası) idi. Her iki grupta ortalama bebek ağırlıkları 3289.3+415.7 (2600-4200 arası) ve 3325+405 gr (2400-4200 arası) olarak bulundu. PGE-2 uygulanan bir hastada oluşan hiperstimülasyon dışında başka bir komplikasyon gözlenmedi.

Olguların hormon değerleri irdelendiğinde FSH, LH, Prolaktin, Kortizol, Progesteron, Free Testosteron değerlerinin uygulama öncesi ve 6 saat sonraki oranları arasında bir iki grupta da anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Buna karşılık çalışma grubundaki DHEA-S değerleri anlamlı olarak artmış bulunurken (uygulama öncesi 121.1 ± 56.1 uygulama sonrası 139.6 ± 71.8 ug/dl $p=0.013$ Tablo 2), TSH değerleri anlamlı olarak azalmış bulundu (1.689 ± 0.951 , uygulama sonrası 1.244 ± 0.862 mIU/ml; $p<0.005$ Tablo 3). Ayrıca PGE-2 jel uygulanan grupta E-3 oranındaki artışın anlamsız olmasına karşın (uygulama öncesi 297.4 ± 136.6 , uygulama sonrası 353.1 ± 155.5 ng/ml $p=0.063$), aradaki fark dikkat çekiciydi. Oksitosin infüzyonu yapılan hastalarda da TSH değerlerindeki azalma anlamlıydı (Uygulama öncesi 2.950 ± 1.476 mIU/ml, Uygulama sonrası 1.540 ± 0.907 mIU/ml; $p<0.005$).

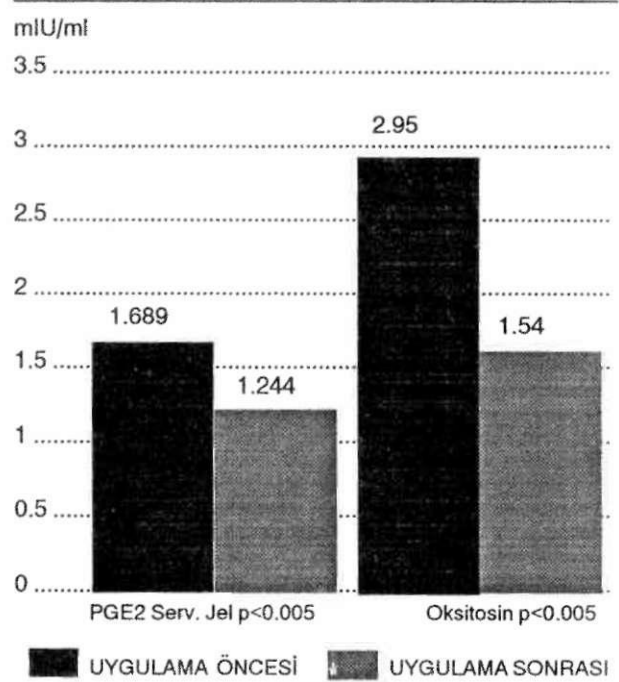
TARTIŞMA

Doğumun erken veya geç başlaması, bu sorunların kısa ve uzun etkileri doğumun nasıl başladığı konusunda yoğun araştırmalar yapılmasına yol açmıştır (10). Bu araştırmalar prematürite ve sürmatüritenin engellenmesinde önemli katkılar sağlarken, aynı zamanda obstetrisyenlere doğumun başlatılması konusunda inisiyatif elde bulundurma olanağını da sağlamaktadır. Doğum servikal kanalda birtakım kimyasal ve histolojik değişmelerden sonra başlar. Bu değişikliklerin nasıl geliştiği henüz tartışma aşamasındadır, ancak prostaglandinlerin etkin rol oynadığının saptanması doğumun

Tablo 2. DHEA-S (ug/dl) uygulama öncesi-sonrası sonuçları**Table 2.** DHEA-S (ug/dl) values in pre and post application

başlatılması veya durdurulması gerektiğinde bize yardımcı olmaktadır (11-15). Servikal kanala uygulanan PGE-2 ile doğumun başlatılması sağlanırken prostaglandin sentezini inhibe eden ajanlar erken doğumda kontraksiyonların durdurulması amacıyla kullanılmaktadır (16).

Doğumun başlamasında hormonların etkileri de yaygın olarak araştırılmaktadır. Anne ve tetus hipofiz arka lobu araştırılmış, bunlardaki değişikliklerin kontraksiyonların ardından geliştiği saptanmıştır (17,18). Kortikosteroidlerin doğumun başlamasında etkisi önceleri koyun modeli ile araştırılmış, insanlarda fetomaternal ünitenin farklı çalıştığı saptanması üzerine bu çalışmalardan vazgeçilmiştir (19). Prostaglandinlerin oluşmasında hormon seviyelerinde değişikliklerin rolü öne sürülmüş, ancak bu konuda en çok araştırılan östrojen ve progesteron ile doğumun başlaması konusunda da beklenen sonuçlar elde edilememiştir (6). Son zamanlarda DHEA-S'in doğumun başlamasında etkisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Nakayama fetal DHEA-S'in doğumun başlamasında anahtar rolü olduğunu ileri sürmüştür (7). Fetal DHEA-S'in kısa sürede amniotik sıvıya ve anneye geçtiğini, böylece prostaglandinlerin yapımında yer aldığını, aynı zamanda anneye DHEA-S uygulanarak doğumun başlatılabileceğini iddia etmiştir. Zaidema da servikal olgunluğu olan hastalarda servikal olgunluk gelişmemiş hastalara göre daha yüksek DHEA-S oranları saptandığını, bu farkın estradiol ve progesteronda saptanamamasına karşın DHEA-S'in estrujen kullanma oranını yükselterek prostaglandinlerin sentezine yardımcı olduğunu öne sürmüştür (20).

Tablo 3. TSH (mIU/ml) uygulama öncesi-sonrası sonuçları**Table 3.** TSH (mIU/ml) values in pre and post application.

Bizim çalışmamız intraservikal prostaglandin jel uygulanmasından sonra gelişen hormonal değişikliklerin incelendiği ilk çalışmadır ve doğumun nasıl başladığının anlaşılması için yapılan araştırmalara yeni bir yaklaşım getirmektedir. Bu yöntemle DHEA-S'in doğumun başlaması üzerine etkisi de araştırılmıştır. PGE-2 servikal jel uygulanan olgulardaki hormonal değişiklikler 6 saat sonra tekrar alınan değerlerle karşılaştırılmış, aynı zamanda oksitosin infüzyonu ile gelişen değişikliklere göre de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda PGE-2 uygulanan grupta DHEA-S değerleri 6 saat sonra anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu artış kontrol grubunda saptanmamıştır. Bu bulgu doğumun başlamasında prostaglandin ile DHEA-S arasında bir bağlantı olduğunu aynı zamanda iki etkenin de birbirine öncelik sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda PGE-2 uygulanan grupta DHEA-S değerleri 6 saat sonra anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu artış kontrol grubunda saptanmamıştır. Bu bulgu doğumun başlamasında prostaglandin ile DHEA-S arasında bir bağlantı olduğunu aynı zamanda iki etkenin de birbirine öncelik sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda PGE-2 uygulanan grupta DHEA-S değerleri 6 saat sonra anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu artış kontrol grubunda saptanmamıştır. Bu bulgu doğumun başlamasında prostaglandin ile DHEA-S arasında bir bağlantı olduğunu aynı zamanda iki etkenin de birbirine öncelik sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Her iki grupta da TSH değerlerinin 6 saat sonraki ölçümlerde anlamlı olarak azaldığını saptadık. Bu fark ikinci alınan değerlerin saatlerle bağlantılı olabileceği gibi hipofiz hormonlarının karşılıklı etkileşimi sonucu da olabilir. Bu sonuç TSH'in doğumun başlaması ile ilişkisinin başka yöntemlerle de araştırılmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

Aldığımız sonuçlar aynı zamanda kullandığımız prostaglandin jelin yan etkilerini incelemek yönünden de yararlı olmuştur. Diğer sonuçlarda herhangi bir fark-

lık olmaması, TSH seviyesindeki azalmanın oksitosin uygulanan grupta birlikte olması, DHEA-S oranındaki artmanın da doğumun başlaması ile doğrudan bağlantılı bir bulgu olarak değerlendirilmesi prostaglandin servikal jeñin kullanımıyla hormon değerlerinde değışikliklere yol açılmadığı yönünde klinik güvenilirlik yönünden anlamlı bir sonuç olarak kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Karlık İ, Kesim M, Ayan İ, Ustaoglu M. Sümatürasyonda inñraservikal PGE-2 jel uygulaması. Kadın Doğum Dergisi 1992; 8:17.
2. Bleasdale JE, Okanazi T et al. The mobilization of arachidonic acid for prostaglandin production during parturition, in Mac Donald PC, Porter JC (eds). Initiation of Parturition: Prevention of Prematurity, Fourth Ross Conference on Obstetric Research. Columbus, OH, Ross Laboratories 1983:129.
3. Gökmen B, Çamlı Ç, Gönenç Z. Düşük servikal skorlu post-term gebeliklerde doğum indüksiyonunda intraservikal PGE-2 jel ve oksitosin uygulamasının karşılaştırılması. Jinekoloji Obstetrik 1990;4(3):151-5.
4. Lagrew DC, Freeman RK. Management of the postterm pregnancy. Am J Obst Gyn 1964; 24:266.
5. Trunbull AC. Human Parturition: In Mac Donald PC, Porter JC (eds): Initiation of Parturition. Fourth Ross Conference on Obstetric Research, Columbus OH Ross Laboratories 1983:87.
6. Tulchinsky D, Giannopoulos G. Estrogen/progesteron receptors and parturition. In Mac Donald PC, Porter JC (eds): Initiation of Parturition, Fourth Ross Conference on Obstetric Research. Columbus, OH, Ross Laboratories 1983; 153.
7. Nakayama T. The role of fetal adrenal DHA-S as the hormonal trigger of parturition in humans. In Belfort P, Pinotti JA, Eskes TKAB (eds): Advances in Gynecology and Obstetric Series, The Proceedings of the XIIth World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro: Pregnancy and Labor, the Parthenon Publishing Group, New Jersey, USA 1988; 5:25.
8. Novy MJ. Endocrine control of parturition in Rhesus monkeys. In Mac Donald PC, Porter J (eds). Initiation of parturition; Fourth Ross Conference on Obstetric Research, OH, Ross Laboratories 1983:62.
9. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction Am J Obs Gyn 1964; 24:266.
10. Thorburn GD. Past and present concepts on the initiation of parturition. In Mac Donald PC, Porter JC (eds). Initiation of Parturition. Fourth Ross Conference on Obstetric Research. Columbus OH Ross Laboratories 1983:2.
11. Ulbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Olsson K, Ulms ten U. Ripening of the human cervix related the changes in collagen glycosaminoglycans and collagen lytic activity. Am J Obs Gyn 1983; 147:662.
12. Sawai K, Williams MC, O'Brien WF, et al. Sequential outpatient application of intravaginal PGE2 gel in the management of postdate pregnancies. Obs Gyn 1991; 78.
13. Chua S, Arulkumaran S, Kurup A , et al. Does Prostaglandin • confer significant advantage over oxytocin infusion for nulliparas with pre-labor rupture of membranes at term? Obs Gyn 1991; 77(5):664.
14. Rayburn WF. PGE-2 gel for cervical ripening and induction of labor: A critical analysis; Am J Obs Gyn 1989; 160:529.
15. Meikle SF, Bissell ME, Freedman WL, Gibbs RS. A prospective review of the efficacy and safety of PGE-2 with premature rupture of the membranes at term Obs Gyn 1992; 80:76.
16. Mitchell MD, Ellwood DA, Brennecke SP. Prostaglandins and parturition in sheep: in Mac Donald PC, Porter J (eds). Initiation of Parturition, Fourth Ross Conference on Obstetric Research Columbus OH Ross Laboratories 1983:34.
17. Chard T. The role of the maternal and fetal posterior gland in parturition. In Mac Donald PC, Porter JC (eds): Initiation of Parturition: Fourth Ross Conference on Obstetric Research Columbus OH Ross Laboratories 1983:121.
18. Soloff MS. The role of Oxytocine receptors in parturition. In Mac Donald PC, Porter JC (eds). Initiation of Parturition, Fourth Ross Conference on Obstetric Research, Columbus OH Ross Laboratories 1983:160,
19. Liggins GC et al. The mechanism of initiation of labor in the eve. Br J Obs Gyn 1973; 91:948-67.
20. Zuidema L, Dawood FK, Dawood MY, Work BA. Hormones and cervical ripening: DHEA-S, E-2, E-3 and progesteron. Am J Obs Gyn 1986; 155:1252.