

Eski Sezaryenli Kadınlarda II. ve III. Trimesterde Misoprostolle Doğum İndüksiyonu: Prospektif Kontrollü Çalışma

Halil Aslan, Altan Cebeci, Yavuz Ceylan

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Ünitesi, İstanbul

Özet

Amaç: Eski sezaryenli olgularda ikinci ve üçüncü trimesterde doğum indüksiyonu için misoprostol kullanımını değerlendirmek.

Yöntem: Doğum indüksiyonu nedeniyle değerlendirilen eski sezaryenli ve uterin skarı bulunmayan kontrol grubu 50 ve 100 µg misoprostol dozları için randomize edildi. Doğumun aktif fazına kadar 6 saat arayla vagen arka forniksine 50 ya da 100 µg misoprostol tablet uygulandı. Olgular uterin rüptür, indüksiyon-doğum aralığı ve 24 saatte vaginal doğum gibi sonuçlar yönünden değerlendirildi. İstatistik analiz SPSS 10.0 programı ile sürekli değişkenler için ANOVA ve kategorik değişkenler için ki kare ve Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: 67'si eski sezaryenli 256'sı kontrol olmak üzere 323 gebe iki ayrı misoprostol dozu için randomize edildi. Her iki grup gebelik haftası, doğum ağırlığı, indüksiyon öncesi servikal uzunluk ve toplam misoprostol dozu açısından benzerdi. Ortalama indüksiyon-doğum aralığı eski sezaryenli olgularda belirgin olarak uzun bulundu (61.9 ± 7.71 saat; 26.3 ± 1.45 saat, p<0.001). 24 saat içinde doğum oranı kontrol grubundaki gebeler de anlamlı şekilde daha fazlaydı (p<0.001). Eski sezaryenli grupta uterin rüptür görülmedi.

Sonuç: İkinci ve üçüncü trimesterde eski sezaryenli olgularda misoprostol doğum indüksiyonu komplikasyon, yan etki ve sezaryen doğum oranları yönünden kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Ancak indüksiyon-doğum aralığı eski sezaryenli olgularda belirgin şekilde uzun bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Misoprostol, eski sezaryen, doğum indüksiyonu.

Misoprostol for second and third-trimester labor induction in women with previous cesarean delivery

Objective: To evaluate the use of misoprostol in second and third trimester labor induction in women with previous cesarean delivery.

Methods: Women with previous cesarean delivery and normal controls seen for second and third trimester labor induction were randomly assigned to receive either misoprostol vaginally 50 µg or 100 µg every 6 hours until active phase of labor achieved. Primary outcome measures were uterine rupture, induction-delivery interval, vaginal delivery at 24 hours. Statistical analysis was performed with the ANOVA for continuous variables and the chi square and Fisher exact test for categorical variables. P<0.05 was considered significant.

Results: Three hundred and twenty three were randomised, with 67 with prior cesarean section and 256 controls. The two groups were comparable with respect to gestational age, birth weight, preinduction cervical length and total misoprostol dose. The mean induction-delivery interval was significantly longer for the prior cesarean group (61.9 ± 7.71 hours vs 26.3 ± 1.45 hours, p<0.001). Significantly more women in the control group were delivered within 24 hours (p<0.001). No uterine rupture was detected in the previous cesarean group.

Conclusion: In second and third trimester labor induction, the use of misoprostol in women with previous cesarean delivery was not associated with an excess of complications, side effects and cesarean delivery rates.

Keywords: Misoprostol, previous cesarean delivery, labor induction.

Yazışma adresi: Dr. Halil Aslan

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Ünitesi, İstanbul

e-posta: halil34aslan@gmail.com

Giriş

Prenatal ultrasonografik tanı olanaklarının artmasıyla fetal anomalilerin doğum öncesi saptanabilmesi letal ya da ağır fetal anomalilerde gebelik terminasyonunu ciddi bir seçenek olarak karşımıza çıkarmıştır.¹ Benzer şekilde intrauterin fetal ölümle (IUFÖ) komplike olmuş gebeliklerde de gebeliğin sonlandırılması gerekmektedir. Son yıllarda dünyada olduğu gibi ülkemizde de sezaryen doğum oranları hızla artmıştır.^{2,3} Bu da eski sezaryenli olgularda fetal anomali ya da IUFÖ nedeniyle gebelik terminasyonu ve doğum indüksiyonu gereksiniminde bir artış olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tip olgularda en uygun indüksiyon yönteminin ne olduğu belirsizdir. Bir sentetik prostaglandin E1 analogu olan misoprostol ikinci trimester gebelik terminasyonu ve doğum indüksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır.^{4,5} Literatürde eski sezaryenli olgularda misoprostol ile doğum indüksiyonunun etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle ünitemizde II. ve III. trimesterdeki eski sezaryenli olgularda misoprostol indüksiyonunun güvenilirliği ve etkinliğini araştıran randomize prospektif bir çalışma gerçekleştirdik.

Yöntem

Bu çalışma Kasım 2001 ve Mart 2005 tarihleri arasında Perinatoloji Servisinde gerçekleştirilen randomize kontrollü prospektif bir çalışmadır. Çalışma süresince fetal anomali, IUFÖ ve ağır preeklampsi nedeniyle 562 gebede, 4 ayrı misoprostol (Cytotec, Ali Raif, TR) dozu kullanılarak gebelik terminasyonu ve doğum indüksiyonu uygulanmıştır. Fetal anomali nedeniyle gebeliğin sonlandırılması kararı; Kadın Doğum, Çocuk Cerrahisi ve başta Pediatrik Kardiyoloji, Gelişim Nörolojisi, Pediatrik Nefroloji ve Neonatoloji yan dal uzmanlarından oluşan bir konseyde ailenin de katılımı sağlanarak alınmıştır. Çalışma etik kurul tarafından onaylanmış ve tüm gebelerden bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır. Misoprostol indüksiyonu uygulanan 562 gebenin 238 tanesi 200 ve 400 µg'lık misoprostol protokolüne dahil olduğundan, bir tanesi de önceki doğumunu klasik insizyonla sezaryenle yaptığından çalışma dışında bırakılmıştır. Geriye kalan 323 gebe, eski sezaryenli ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış ve 50 ve 100

mikrogram vaginal misoprostol uygulaması için randomizasyona tabii tutulmuşlardır. Her ayın tek günlerinde servise kabul edilen hastalar 50, çift günlerinde yatanlara ise 100 mikrogram misoprostol ile indüksiyon başlanmıştır. Randomizasyona göre 50 ya da 100 mikrogram dozunda bölünmüş misoprostol tabletler her 6 saatte bir posterior vaginal fornixse yerleştirilmiştir. Bu işlemden önce yapılan transvaginal sonografi ile serviks uzunluğu ölçülmüş ve vaginal muayene ile Bishop skorları kaydedilmiştir. Aktif faza girdiği saptanan hastalarda bir sonraki misoprostol dozu uygulanmamıştır. Tüm çalışma süresi boyunca 48 saat içinde doğumun gerçekleşmediği olgulara transservikal Foley kateterle ekstra-amniotik rivanol uygulaması, oksitosin infüzyonu ya da misoprostol dozunda artırım gibi ek yöntemler uygulanmıştır. Olgulara ilişkin demografik veriler, gebelik haftası, bebek doğum ağırlığı, indüksiyon-doğum aralığı, toplam misoprostol dozu, indüksiyon endikasyonu, yan etki, ek yöntem kullanımı, 24 saatte vaginal doğum ve işleme bağlı komplikasyonlar (uterin rüptür, transfüzyon gerektirecek postpartum kanama ve plasental retansiyon) gibi parametreler kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 ile sayısal değişkenlerde ANOVA ve kategorik değişkenlerde ki kare ya da Fisher kesin olasılık testi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya kabul edilen 67 olgu (%20.7) eski sezaryenliydi. Olguların 172'si (%53.3) fetal anomali, 120'si (%37.2) IUFÖ ve 31'i ise ağır preeklampsi nedeniyle misoprostol ile doğum indüksiyonu ya da gebelik terminasyonu endikasyonu almışlardı. Misoprostol ile indüksiyon uygulanan eski sezaryenli ve kontrol grupları arasında maternal yaş açısından fark gözlenmedi. Buna karşılık eski sezaryen grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında paritenin beklendiği gibi anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Gebelik yaşı son adet tarihi (SAT), SAT bilinmiyorsa erken gebelik ultrasonografisi temel alınarak hesaplandı. Her iki grup için doğum sırasında ortalama gebelik yaşı 24 haftaydı. Misoprostol indüksiyonu uygulanan eski sezaryenli gebeler ve kontrol grubu arasında; bebek doğum ağırlığı, Bishop skoru, indüksiyon öncesi

serviks uzunluğu ve uygulanan toplam misoprostol dozu gibi sayısal değişkenler yönünden de anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte indüksiyondan doğuma kadar geçen ortalama süre eski sezaryenli olgularda (61.9 ± 7.71 saat) kontrol grubuna (26.3 ± 1.45 saat) göre belirgin şekilde uzundu ($p < 0.001$). Çalışmaya katılan 323 gebeden 319'unda (%98.8) gebelik vaginal yolla son buldu. İndüksiyon sonrası vaginal doğum oranları arasında iki grup arasında fark yoktu. İndüksiyon sonrası vaginal doğumun ilk 24 saat içinde gerçekleşmesi olasılığı incelendiğinde 143 gebenin (%44.3) indüksiyondan 24 saat sonra doğurduğu gözlenmiştir. Her iki grup arasında 24 saatte vaginal doğum oranları karşılaştırıldığında bu oranın eski sezaryenli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). Eski sezaryenli ve kontrol grubuna uygulanan iki ayrı misoprostol dozu (50 ve 100 µg) incelendiğinde 100 µg'lık misoprostol protokolünün kontrol grubunda anlamlı ölçüde daha fazla kullanıldığı anlaşılmaktadır (Tablo 1).

Olguların %92.9'unda misoprostole bağlı herhangi bir yan etki görülmezken, 17 olguda (%5.3) bulantı-kusma, 4 olguda (%1.2) ateş ve 2 olguda (%0.6) diare saptanmıştır. Gruplar arasında misoprostol uygulamasına bağlı yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 49 olguda (%15.2) indüksiyon sonrası 48 saat içinde doğum gerçekleşmediğinden ek yöntem kullanılmıştır. Eski sezaryenli olgularda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek oranda ek yöntem kullanılmıştır ($p < 0.001$). Eski sezaryenli olgularda misoprostol indüksiyonuna bağlı komplikasyonlar değerlendirildiğinde 2 olguda (%2.9) transfüzyon gerektirecek postpartum kanama ve 2 olguda da (%2.9) plasental retansiyon

saptanmıştır. Misoprostolle doğum indüksiyonuna bağlı bir adet (%0.3) uterin rüptürün de kontrol grubuna yer alması ilginçtir. Ayrıca kontrol grubunda 3 adet (%1.1) plasental retansiyon olgusuyla karşılaşmıştır. Her iki grup arasında misoprostole bağlı komplikasyonlar yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.

Tartışma

Günümüzde sezaryen doğum hızında belirgin bir artış gözlenmektedir.² Bunun obstetrik uygulamalara doğal yansımalarından biri de eski sezaryenli gebelerde gebelik terminasyonu ve doğum indüksiyonu gereksinimindeki artıştır. Literatürde eski sezaryenli olgularda doğum indüksiyonunun etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır.⁶⁻¹⁰ Bir prostaglandin E1 analogu olan misoprostol doğum indüksiyonu amacıyla gittikçe artan bir sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.^{4,5} Genellikle misoprostolle II. trimester gebelik terminasyonuna ilişkin çalışmalar ağırlıktadır.^{6-9,11} Bizim çalışmamızda ise olguların %30'unda gebeliğin 28 haftadan büyük olması dikkati çeken bir özelliktir. Buna karşılık elde ettiğimiz %98.8'lik vaginal doğum oranı, daha önce yapılan benzer çalışmalarda bildirilen oranlarla uygunluk göstermektedir (II. trimester gebelik terminasyonu için %99.4; termde doğum indüksiyonu için %86.9).^{7,12} Çalışmamızdan elde edilen sonuçlardan bir diğeri de misoprostolle indüklenen eski sezaryenli olgularda indüksiyon-doğum aralığı ve >24 saat vaginal doğum oranlarının anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. Myometrial kontraktile ve servikal olgunlaşma yönünden bakıldığında; skarlı uterusun misoprostol indüksiyonuna daha geç yanıt vermesini açıklayacak bir mekanizma öne sürmenin zorluğu aşkar-

Tablo 1. Nominal ölçümlere ilişkin sonuçlar.

	Eski section n (%)	Kontrol n (%)	OR %95 güvenilirlik aralığı	P değeri
Multiparite	65 (100.0)	128 (49.8)	32.7 (7.85-136.6)	<0.001
12 saatte aktif faz başarısı	38 (56.7)	157 (61.0)	0.83 (0.48-1.43)	0.51
Misoprostol dozu (100 µg)	36 (53.7)	208 (80.9)	0.27 (0.15-0.48)	<0.001
Vaginal doğum (<24 saat)	23 (34.3)	158 (61.4)	0.32 (0.18-0.57)	<0.001
Vaginal doğum (toplam)	65 (97.0)	255 (99.2)	3.92 (0.54-28.38)	0.19
Ek yöntem gereksinimi	20 (29.8)	29 (11.2)	3.34 (1.74-6.41)	<0.001

dır. Bu nedenle analizi, misoprostolle indüklenen olguların 12 saat içinde doğum eyleminin aktif fazına girme başarısını değerlendirmek üzere sınırlandırmamızda elde edilen sonuç her iki grup arasında fark olmadığı yönündedir. Bu da eski sezaryenli olgularda indüksiyon-doğum aralığındaki asıl zamanın aktif faza girildikten sonra olduğunu düşündürmektedir. Eski sezaryenli olgularda ek yöntem kullanımının daha fazla olması da bunu destekler niteliktedir. Ayrıca uygulayıcıların rüptür endişesiyle eski sezaryenli grupta gerçek aktif faza girilmediği halde sonraki misoprostol dozunun uygulanması gibi bir seçim önyargısı içinde olabilecekleri de akılda tutulmalıdır. Ancak hepsinden önemlisi kontrol grubunda eski sezaryenli gruba göre 100 µg'lık misoprostol protokolünün anlamlı ölçüde daha fazla kullanılmış olmasıdır.

İkinci ya da III. trimesterde doğum indüksiyonu uygulanan eski sezaryenli olgulardaki en ciddi komplikasyon uterin rüptürdür.¹³ Literatürde eski sezaryenli olgularda medikal gebelik terminasyonu ve doğum indüksiyonuna ait sonuç ve komplikasyonlara yönelik az sayıda veri bulunmaktadır. Uterus rüptürü ya da histerektomi gibi komplikasyonlara ilişkin gerçek insidanslar bilinmemektedir. Literatürde indüksiyonu takiben ortaya çıkan uterin rüptür insidansı %0.2 - %9 olarak bildirilmektedir.¹⁴ Ancak bu çalışmalardaki olguların heterojen yapısı, rüptür tanımı ve sınıflamasındaki farklılıklar, değişik indüksiyon yöntem ve protokolleri, uterin rüptür insidansının değerlendirilmesinde sınırlamalar getirmektedir. Dahası, Lydon-Rochelle ve ark.¹⁵ yaptığı bir çalışmaya göre prostaglandinlerle yapılan indüksiyona ilişkin uterin rüptür riskindeki gerçek artışı gösterebilmek için çalışmaya ait örnek büyüklüğünün 10.000 kadından oluşması gerekmektedir.

Ünitemizde eski sezaryenli olgularda misoprostol indüksiyonunu değerlendirdiğimiz önceki çalışmamızda uterin rüptür insidansı %9 gibi hayli yüksek bir oranda bildirilmişti.¹⁰ Bu çalışmada eski sezaryenli grupta hiç uterin rüptür olmaması önceki çalışmada kullanılan yüksek misoprostol dozu, indüksiyon sırasındaki gebelik haftasının büyüklüğü, oral misoprostol idame protokolü, misoprostol indüksiyonuna ilişkin deneyim eksikliği gibi faktörlerle açıklanabilir. Daskalakis ve ark.⁷ eski sezaryenli

olgularda misoprostol indüksiyonuna bağlı rüptür riskinin düşük oluşunun ana nedeni olarak olguların tamamının <24 gebelik haftasında olmalarını göstermiştir. Kayani ve ark.⁸ ise indüksiyona bağlı uterin rüptür riskini %1-5 arasında bildirmiş ve daha önce vaginal doğum yapmamış olan eski sezaryenlilerde doğum indüksiyonuna bağlı uterin rüptür riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Sonuç

Bu çalışma aynı merkezde farklı tarih ve metodolojilerle de olsa eski sezaryenli olgularda misoprostolle doğum indüksiyonunun değerlendirilmesi sağlamıştır. Sonuç olarak II. ve III. trimesterde fetal anomali ve İUFÖ nedeniyle eski sezaryenli olgularda misoprostolle doğum indüksiyonunun; komplikasyon, yan etki ve vaginal doğum hızları yönünden kontrol grubuyla benzer olduğu ancak indüksiyon-doğum aralığının eski sezaryenli olgularda daha uzun olduğu anlaşılmıştır. Eski sezaryenli olgularda misoprostolle doğum indüksiyonunun uterin rüptür hızına etkisi ilgili sağlam kanıtlar elde edebilmek için yeterli sayıda olgunun bulunduğu randomize kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Elsheikh A, Antsaklis A, Mesogitis S, Papantoniou N, Rodolakis A, Vogas E, et al. Use of misoprostol for the termination of the second trimester pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 204-6.
2. Koç I. Increased cesarean section rates in Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8: 1-10.
3. Leitch CR, Walker JJ. The rise in cesarean section rate: the same indication with a lower threshold. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 621-6.
4. Kwon JS, Davies GAL, Mackenzie PV. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labor at term: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 23-6.
5. Has R, Batukan C, Ermiş H, Cevher E, Araman A, Kılıç G, İbrahimoglu L. A comparison of 25 abd 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2000; 6: 171-4.
6. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 352-6.
7. Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, Mouloupoulos GG, Papapanagiotou AA, Antsaklis AJ. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior cesarean section. *BJOG* 2005; 112: 97-9.

8. Kayani SI, Alfircic Z. Uterine rupture after induction labor in women with previous cesarean section. *BJOG* 2005; 112: 451-5.
9. Dodd J, Crowther C. Induction of labor for women with a previous cesarean birth: A systematic review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 392-5.
10. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 45-8.
11. Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, Wilson D. A randomized controlled trial comparing two protocols for use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 853-7.
12. Boulot P, Hoffet M, Bachelard B. Late vaginal abortion after previous cesarean birth: potential for uterine rupture. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 87-90.
13. Wing DA, Lowett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 828-30.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. Washington: The College, 1998: 1-8. ACOG Practice Patterns Bulletin No. 2.
15. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345: 3-8.