

DOĞUM SONU KANAMAYI ÖNLEMEDE REKTAL MİSOPROSTOL VE İNTRAVENÖZ OKSİTOSİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özlem Kemik GÜL, Aslı SOMUNKIRAN, İsmail ÖZDEMİR, Oğuz YÜCEL, Fuat DEMİRCİ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konuralp, DÜZCE

ÖZET

Objektif: Doğum sonu kanamanın önlenmesinde rektal yoldan verilen prostaglandin E1 analogu misoprostol ile parenteral oksitosinin etkinliklerinin karşılaştırılması.

Planlama: Prospektif randomize çalışma

Ortam: Üniversite hastanesi

Hastalar: Aktif travayda ve miadında 240 gebe

Girişim: Doğumdan hemen sonra Grup 1'de 80 hastaya rektal yoldan 200 µg misoprostol, Grup 2'de 80 hastaya 400 µg rektal misoprostol ve üçüncü grupta 80 hastaya 1000 ml %5 Dekstroz ringer laktat içinde 10 İÜ oksitosin intravenöz yoldan verildi.

Değerlendirme parametreleri: Doğum sonu kan kaybı ve hematokrit değişimleri ve misoprostole bağlı olası yan etkiler.

Sonuç: Ortalama kan kaybı miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=1.50$, $p=0.22$). Her üç grup doğumun 3. dönemi ortalama süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=1.13$, $p=0.32$). Doğum öncesi ($F=3.28$, $p=0.52$) ve sonrası ($F=1.84$, $p=0.16$) hematokrit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Vücut ısısı artışı, rektal yoldan 400 µg misoprostol verilen grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yorum: Doğum sonu kanamayı önleme açısından rektal misoprostol ile parenteral oksitosin tedavisi arasında fark bulunmadı. Ancak misoprostol, özel depolanma koşulları gerektirmemesi, hipertansif hastalarda güvenle kullanılabilmesi, uzun yıllar depolanabilmesi, yüksek sıcaklıklara dayanıklı olması, özellikle rektal uygulandığında bulantı, kusma gibi yan etkilerinin az görülmesi nedeniyle doğum sonu kanamanın önlenmesinde tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: doğum sonu kanama, misoprostol, oksitosin

SUMMARY

Evaluation of the efficacy of rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage

Objective: To compare the effectiveness of rectally administered prostaglandine E1 analog misoprostol and parenterally oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage.

Design: Prospective randomized trial

Setting: University hospital

Patients: 240 full term pregnant women who were in active labor.

Interventions: 80 patients in group 1 received 200 µg misoprostol rectally, 80 patients in Group 2 received 400 µg rectally misoprostol, and the third group received a solution of 1000 ml 5% DRL + 10 İÜ oxytocin, immediately after the delivery of the fetus.

Main outcome measures: Postpartum blood loss and potential side effects of misoprostol were evaluated.

Results: No statistically significant difference was found among the three groups regarding the average blood loss ($F=1.50$, $p=0.22$). Average duration of the third stage of labor was similar in all groups ($F=1.13$, $p=0.32$). Hematocrit values were similar in the groups both before ($F=3.28$, $p=0.52$) and after the delivery and ($F=1.84$, $p=0.16$).

Conclusions: No differences were found between rectally misoprostol and oxytocin treatment for the prevention of postpartum hemorrhage. Nevertheless, misoprostol can be preferred in the prevention of postpartum hemorrhage because it does not require special storage conditions, can be used safely in hypertensive patients, can be stored for many years, it is resistant to heat and its side effects such as nausea and vomiting are low when used rectally.

Keywords: misoprostol, oxytocin, postpartum hemorrhage

Yazışma Adresi: Yrd Doç Dr Aslı SOMUNKIRAN. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve DoğumAD, DÜZCE

Tel: (0380) 541 41 07, GSM: (0532) 634 67 99 / e-mail: aslisomunkiran@yahoo.com

Bu çalışma 5. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde (16-21 Mayıs 2006, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Alındığı tarihi:2.6.06, revizyon isteme tarihi:6.7.06, kabul tarihi:7.7.06

GİRİŞ

Doğum sonu kanama, doğumun üçüncü aşamasında görülebilen en önemli komplikasyondur ve geri kalmış ülkelerdeki anne ölümlerinin yaklaşık %30'unun nedeni olduğu belirtilmektedir⁽¹⁾.

Doğum sonrası kanamaların %75-90 ile en sık neden atoni kanamasıdır. Dünya Sağlık Örgütü, doğumun üçüncü aşamasında oksitosinin intramüsküler proflaktik kullanımını önermektedir⁽²⁾. Gelişmiş ülkelerde doğum sonu kanamanın tedavisinde oksitosin, ergometrin veya intramüsküler syntometrine (5 İÜ oksitosin ve 0.5 mg ergometrin) yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat gelişmekte olan ülkelerde oksitosin ve ergometrin kullanımında depolanma koşulları, steril iğne ve şırınga temini gibi sorunlar vardır⁽³⁾. Özellikle oksitosik ilaçlar yüksek ısı koşullarında stabil olmayıp özel depolanma koşulları gerektirir. Tropikal ülkelerde uygun depolanma koşullarının olmadığı şartlarda, bir ayda ergometrinin etki gücü %21-27 kaybolmaktadır⁽⁴⁾. Günümüzde doğum sonu kanamanın önlenmesi için kolay uygulanabilen ve sıcağa dayanıklı uterotonik bir ilacın eksikliği bir engeldir⁽⁵⁾.

Misoprostol doğal prostaglandin (PG) E1'in sentetik bir analogudur. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla oluşan peptik ülser tedavisi ve proflaksisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ilaçtır. Uterus kasıcı ve serviks olgunlaştırıcı etkilerinden dolayı düşük indüksiyonunda, serviksin olgunlaştırılmasında ve doğum indüksiyonunda⁽⁶⁻⁸⁾ doğum sonu kanamanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Uzun yıllar depolanabilmesi, yüksek sıcaklığa dayanıklı olması, oral, vajinal ve rektal uygulanabilmesi, hipertansif hastalarda da kullanılabilmesi, misoprostolün oksitosin ve ergometrine üstünlükleridir⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmanın amacı, rektal yoldan verilen PGE1 analogu misoprostol ile parenteral oksitosininin, doğum sonu kanamayı önlenmedeki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran aktif travaydaki miadında 240 gebe çalışmaya alındı. Gebeler rastgele üç gruba ayrıldı; birinci gruba fetusun doğumunu takiben kordonun klampe edilmesinden hemen sonra rektal yoldan 200 µg misoprostol, ikinci gruba 400 µg misoprostol ve üçüncü gruba 1000 ml %5 DRL+10 İÜ oksitosin (5 İÜ synpitan fort amp, 2 amp) içeren solüsyondan 40 ml/İÜ/dakika intravenöz (iv) infuzyonla verildi. Grupların demografik

özelliklerinin aynı olmasına özen gösterildi. Epizyotomi gerektiren gebelere mediolateral epizyotomi yapıldı. Doğum sonu kanama öyküsü, çoğul gebelik, grand multiparite, preeklampsi, plasenta previa, ablasyo plasenta, sezaryen, intrauterin ölüm, şiddetli anemi (<8 g/dl), koriyoamniyonit, prostaglandinlere hipersensitivite, astım ve glokom öyküsü olan gebeler çalışmaya alınmadı.

Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve obstetrik muayeneden sonra gebeler kullanılacak ilaçlar hakkında bilgilendirildi; hepsine damar yolu açıldı; kan basıncı, nabız sayısı ve vücut ısıları ölçüldü; hemogram, hematokrit ölçümleri için venöz kan alındı ve lavman yapıldı. Damar yolundan %5 dekstroze ringer laktat (%5 DRL) verildi. Doğumdan 1 saat sonra kan basıncı, nabız sayısı ve vücut ısıları yeniden ölçüldü. Doğumun 3. evre süresi ve epizyotomi gereksinimi kaydedildi. Ayrıca bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, yüzde kızarıklık (flushing), ateş, titreme, üşüme ve diyare gibi misoprostolün olası yan etkileri sorgulandı. Doğumdan 24 saat sonra tam kan sayımı tekrarlandı.

Doğum sonu kan kaybının hesaplanmasında doğum masasının hemen altında bulunan kaptan yararlanıldı. Doğumun üçüncü aşaması boyunca ve plasentanın çıkışından 1 saat sonrasına kadar biriken kan ölçekli bir kaba boşaltılarak ölçüldü. Gebeler yataklarına alındığında altlarına plastik bir yatak örtüsü kondu ve ped yerleştirildi; doğumdan 24 saat sonrasına kadar pedler toplandı; ped ağırlıkları hassas bir tartı ile ölçüldü (CAS Elektronik tartı, Kore). Kuru ve kanlı pedler arası ağırlık farkının kan kaybı miktarına eşit olduğu düşünülerek hesaplandı ve başlangıçtaki ölçekli kap ile ölçülen değere eklenerek doğumdaki ve 24 saat sonrasına kadar olan total kan kaybı hesaplandı. Klinik tahminde vajinal kanama ≥ 500 ml düşünüldüğünde uterus masajına başlandı; 1000 ml %5DRL içine 20 ünite oksitosin (4 ampul, 5 İÜ synpitan fort amp) kondu ve bir saatte gidecek şekilde iv verildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılmasında ANOVA (Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma) ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında çoklu ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma (\pm SD) olarak verildi. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Miadındaki 240 gebenin sonuçları değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Yaş, parite, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve epizyotomi gereksinimi açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo I: Olguların demografik özellikleri (Ortalama \pm SD).

	200 μ g	400 μ g	10 İÜ	P
	misoprostol (n=80)	misoprostol (n=80)	oksitosin (n=80)	
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Yaş (yıl)	26.4 \pm 5.7	24.9 \pm 5	26.2 \pm 6.2	>0.05
Boy (cm)	159 \pm 5.5	160.2 \pm 5.5	160 \pm 5.2	>0.05
Ağırlık (kg)	74.3 \pm 14.9	72.4 \pm 11.2	70 \pm 12.6	>0.05
Nullipar	46 (%57.5)	50 (%62.5)	36 (%45)	>0.05
Multipar	34 (%42.5)	30 (%37.5)	44 (%55)	>0.05
Gebelik haftası	38.9 \pm 1.34	38.9 \pm 1.34	38.6 \pm 1.3	>0.05
Doğum ağırlığı (g)	3190 \pm 430	3200 \pm 360	3250 \pm 495	>0.05
Epizyotomi	52 (%65)	53 (%66.2)	46 (%57.5)	>0.05

Doğumun 3. dönemi süreleri, kan kaybı ve oksitoksik ilaç gereksinimi ve hematokrit değerleri açısından grupların karşılaştırılması Tablo II'de görülmektedir. Her üç grup ortalama kan kaybı miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=1.50$, $p=0.22$). Her üç grupta da 1000 ml'yi aşan vajinal kanama görülmedi. Birinci grupta 7 gebeye (%8.7), 2. grupta 3 gebeye (%3.7) ve 3. grupta 4 gebeye (%5) ek oksitoksik ajan olarak 1000 cc %5 DRL+20 İÜ oksitosin bir saatte gidecek şekilde iv verildi. Her üç grup doğumun 3. dönemi ortalama süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=1.13$, $p=0.32$).

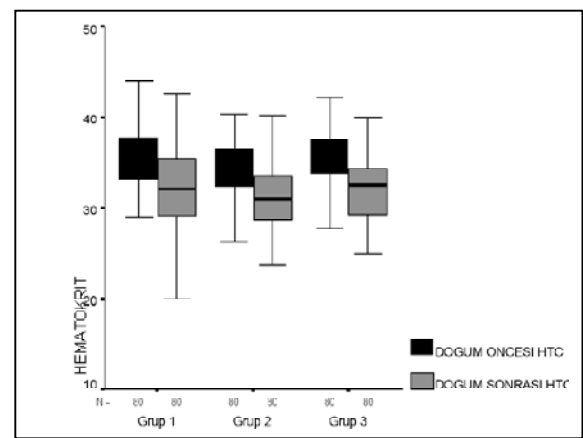
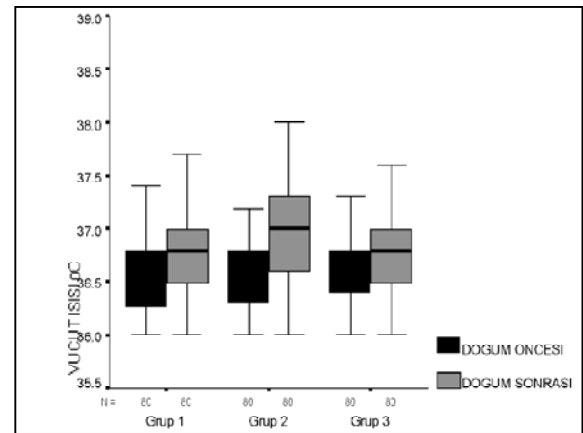
Tablo II: Doğum sonu kanama parametreleri açısından grupların karşılaştırılması.

	200 μ g	400 μ g	10 İÜ	p
	misoprostol (n=80)	misoprostol (n=80)	oksitosin (n=80)	
Doğumun 3. dönemi (dk)	10.2 \pm 5.44	9.0 \pm 4	8.5 \pm 4.2	>0.05
Kan kaybı (ml)	255.4 \pm 198.7	182.2 \pm 151.4	179.2 \pm 140.7	>0.05
Doğum öncesi Hct (%)	35.5 \pm 3.4	34.3 \pm 3.3	35.4 \pm 3.2	0.52
Doğum sonrası Hct (%)	31.9 \pm 4.4	30.9 \pm 3.7	31.9 \pm 3.9	0.16

Her üç grubun doğum öncesi hematokrit değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=3.28$, $p=0.52$). Her üç grubun doğum sonrası hematokrit değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=1.84$, $p=0.16$) Hematokritteki düşüş oranları 1. grupta %3.86, 2. grupta %3.39, 3. grupta %3.4 olarak saptandı (Grafik 1).

Sistolik kan basınçları açısından doğum öncesi ($F=0.36$, $p=0.69$) ve doğum sonrası ($F=0.66$, $p=0.51$) değerler arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her üç grubun diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında doğum öncesi ($F=1.04$, $p=0.35$) ve doğum sonrası ($F=2.47$, $p=0.86$) değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Doğum öncesi 1. gruptaki gebelerde ortalama vücut

ısısı 36.5 ± 0.3 °C (37.4-36), 2. grupta 36.9 ± 0.3 °C (38.4 \pm 36) ve 3. grupta 36.7 ± 0.3 °C (38-36) bulundu. Her üç grubun doğum öncesi vücut ısıları karşılaştırıldığında grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=0.29$, $p=0.74$). Doğum sonrası 1. grupta ortalama vücut ısısı 36.7 ± 0.4 °C (37.9-36), 2. grupta 37 ± 0.5 °C (38.4 \pm 36) ve 3. grupta 36.7 ± 0.3 °C (37.8-36) bulundu. Her üç grubun doğum sonrası vücut ısıları karşılaştırıldığında Grup 2 ile Grup 1 arasında ($p=0.00$) ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.01$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.74$) (Grafik 2).

**Grafik 1:** Doğum öncesi ve sonrası hematokrit ortalamaları.**Grafik 2:** Grupların doğum öncesi ve sonrası vücut ısı ortalamaları.

Misoprostol 200 μ g, misoprostol 400 μ g ve oksitosin grubunda oluşan yan etkiler Tablo III'de görülmektedir. Hiçbir grupta 39 °C'ı geçen ateş olmadı. Ateş en fazla rektal yoldan 400 μ g misoprostol verilen grupta, uygulamadan 2 saat sonra görüldü. Ateş bu hastaların büyük çoğunluğunda ek bir tedaviye gerek kalmadan soğuk uygulama ile düştü. Sadece 3 hastaya intramusküler metamizol sodyum (novalgine ampul, Aventis Pharma, İstanbul) uygulandı.

Tablo III: Gruplarda görülen yan etkiler.

	Grup 1 (n=80)	Grup 2 (n=80)	Grup 3 (n=80)
Ateş	1 (%1.3)	12 (%15)	1 (%1.3)
Bulantı	1 (%1.3)	1 (%1.3)	0
Kusma	1 (%1.3)	0	0
Baş ağrısı	2 (%2.5)	2 (%2.5)	0
Baş dönmesi	1 (%1.3)	0	0
Titreme	6 (%7.5)	19 (%24)	10 (%12.5)
Yüzde kızarıklık	1 (%1.3)	2 (%2.5)	1 (%1.3)
Diyare	1 (%1.3)	4 (%5)	0
Üşüme	3 (%4)	4 (%5)	0

TARTIŞMA

Doğum sonu kanama dünya çapında maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve vajinal doğumların %4-10'unda görülür. Bu oran gelişmemiş ülkelerde daha yüksektir ve gelişmiş ülkelere nazaran 100 kat daha riskli olup anne ölümlerinin %30'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir⁽¹¹⁾. Hastane dışı doğumlarda doğum sonu kanama daha fazla anne ölümüne neden olmaktadır. Özellikle evlerde yapılan doğumlarda ve kırsal kesimdeki sağlık ocakları gibi parenteral ilaçların korunması ve uygulanmasının kolay olmadığı koşullarda doğum sonrası oluşabilecek komplikasyonların profilaksisinde misoprostolün kullanılabilmesi ileri sürülmüştür⁽¹¹⁾. Çalışmamızda üç grupta da doğum sonu kan kaybı benzer ve 500 ml'den az bulundu.

Bamigboye ve ark.^(9,12), 550 kadın üzerinde yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada, 400 µg rektal misoprostol ve konvansiyonel oksitosik tedaviyi karşılaştırmışlar, misoprostol alan olguların yalnızca %4,8'inde 1000 ml üzerinde kanama olduğunu ve %3,3'üne ek uterotonik tedavi gerektiğini belirtmişlerdir. 145 kadında 200 ve 400 µg rektal misoprostol ve 5 ünite oksitosin+0.2 mg ergometrin İ.M kombinasyonunun etkilerininin karşılaştırdığı başka bir çalışmada, misoprostol grubunda kanama ve ek uterotonik tedavi gereksiniminin daha az olduğu tespit edilmiş, ve rektal misoprostolün doğumun üçüncü evresinde güvenle kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır⁽¹³⁾.

Lokugamage ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ 800 µg rektal misoprostol ile oksitosini (500 ml salin içine 10 İÜ iv) karşılaştırdıkları çalışmada, daha az kanama ve ek uterotonik tedavi gereksinimi duymuşlardır. Bugalگو ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ 663 kadında, 400 µg rektal misoprostol ve 10 İÜ oksitosini (İ.M) karşılaştırdıkları çalışmada, kanama miktarı, ek oksitosik gereksinimi, doğumun üçüncü evre süresi ve kan transfüzyonu gereksinimini her iki grupta benzer bulmuşlardır.

Bunların tersine Gerstenfeld ve ark.⁽¹⁶⁾ 325 kadında 400 µg rektal misoprostolün oksitosin ve metil ergonovin kullanımına üstünlüğü olmadığını bildirmişlerdir.

Misoprostol uygulananların %21'inde, oksitosin uygulananların %15'inde doğum sonu kanama bildirilmiş ve aynı gruplarda sırasıyla %23 ve %11 ek uterotonik tedavi gereksinimi olmuştur. Çalışkan ve ark.⁽¹⁰⁾ 1606 kadında, 600 µg rektal misoprostol grubunda, oksitosin (10 İÜ oksitosin iv, 30 dakika, 500 ml salin içinde) ve metil ergonovin grubuna göre doğum sonu kanamayı daha fazla bulmuşlardır (%9.8'e karşın %3.5). 6 randomize çalışmanın sonuçlarının 28138 hasta üzerinden yorumlandığı bir metaanalizde oral misoprostolün standart tedaviye oranla daha az etkili olduğu saptanmıştır (%1.17, %1.58)⁽¹⁷⁾. Rektal misoprostol kullanımına ilişkin olarak değerlendirmeye alınan üç randomize çalışmanın sonuçlarına göre vajinal kanama ≥ 500 ml riski standart tedaviye oranla rektal misoprostol kullanımında daha fazla saptanmıştır (%0.87 karşın %1.43)⁽¹⁸⁾. Fararjeh ve ark.⁽¹⁹⁾ 95 kadında 400 µg rektal misoprostol ve 10 ünite oksitosin İ.M + 0.2 mg metilergonovini karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada 500 ml üzerindeki kanama oranını sırasıyla %49.6 ve %22.9 saptamış ve misoprostolün kan kaybı ve anemiyi önlemede standart tedaviye bir üstünlüğünün olmadığını belirtmişlerdir. Doğum sonrası hematokritteki düşüş oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Literatürdeki çalışmalardan bazılarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir^(9,15,19).

Çalışmamızda olguların tümünde doğum sonrası anlamlı olarak ısı artışı oldu. Ancak gruplar karşılaştırıldığında 400 µg misoprostol kullanılan grupta vücut ısısının diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazla arttığı görüldü. Literatürdeki benzer çalışmalarda da kullanılan misoprostol dozu arttıkça vücut ısısının da arttığı belirtilmiştir^(20,21). Ancak misoprostolün dozu kadar veriliş yolunun da vücut ısısı artışı üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Sapmaz ve ark.⁽²²⁾ oral ve rektal yoldan 800 µg misoprostol kullanımını karşılaştırmışlar ve her iki uygulamayı da aynı etkinlikte saptarken, oral misoprostolde 38 (%100), rektal misoprostolde 3 olguda (%7) ateş görmüşler ve rektal uygulamanın yan etkilerinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Khan ve ark.⁽²³⁾ doğum sonrasında 92 gebeye 600 µg oral ve 92 gebeye 600 µg rektal, 91 gebeye 400 µg rektal misoprostol verdikleri araştırmada, her üç grupta da doğumdan sonra sıcaklık artışı bulmuşlar, fakat bu değişikliği en çok oral misoprostol grubunda saptamışlardır.

Çalışkan ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ 600 µg rektal misoprostolün doğum sonu kanamada 10 İÜ iv oksitosin infüzyonu kadar etkili olduğunu ancak oksitosin ve metil ergometrin kombinasyonuna göre daha az etkin olduğunu belirtmişlerdir. Doğumun üçüncü aşama tedavisinde oksitosin ve rektal misoprostol kombinasyonunun, oksitosin veya sadece rektal misoprostol uygulamalarından daha faydalı olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, doğum sonu kanamayı önlemede rektal misoprostol ile parenteral oksitosin tedavisi arasında belirgin fark saptamadık. Misoprostol oksitosinle karşılaştırıldığında; özel depolanma koşulları gerektirmemesi, hipertansif hastalarda güvenle kullanılabilmesi, uzun yıllar depolanabilmesi, yüksek sıcaklıklara dayanıklı olması, oral, vajinal ve rektal uygulanabilmesi, özellikle rektal uygulandığında bulantı, kusma gibi yan etkilerinin az görülmesi nedeniyle doğum sonu kanamanın önlenmesinde tercih edilebilir. Çalışmalar incelendiğinde doğum sonu kanamada en etkili yöntemin kombine tedaviler olduğu kanısındayız. Misoprostol ile doğum sonu kanama profilaksisi, standart tedavinin uygulanmadığı durumlarda ya da diğer tedavilere yanıt vermeyen doğum sonu kanamalarında seçenek olabilir fakat bu sonuca varabilmek için daha geniş karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et. al. WHO Collaborative Group To Evaluate Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001; 358(9283): 689-695.
2. World Health Organization. The prevention and management of postpartum hemorrhage: report of a technical working group, Geneva 3-6 July 1989. Geneva: World Health Organization (WHO/MCH/90.7); 1990.
3. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG*. 2000; 107: 1111-1115.
4. El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104: 336-339.
5. Nazerli H, Hogerzeil HV. The quality and stability of essential drugs in rural Zimbabwe: controlled longitudinal study. *BMJ*. 1998; 317: 512-513.
6. Aubeny E, Baulieu EE. Contraceptive activity of RU486 and oral active prostaglandin combination. *C R Acad Sci III*. 1991; 312: 539-545.
7. Ekrem Sapmaz, Esra Bulgan, Gül Ay. Misoprostol ile oksitosin ve metilergobasin maleat kullanımının doğumun üçüncü döneminin süresine ve kan kaybına olan etkilerinin karşılaştırılması. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2002; 33: 179-184.
8. Sherris J, Bingham A, Burns MA, Girvin S, Westley E, Gomez PI. Misoprostol use in developing countries: results from a multicountry study. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 76-81.
9. Bamigboye AA, Merrell DA, Hofmeyr GJ, Mitchell R. Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 178-81.
10. Caliskan E, Meydanli MM, Dilbaz B, Aykan B, Sonmezer M, Haberal A. Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1038-1045.
11. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2000; 107: 1111-1115.
12. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrell DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1043-1046.
13. Diab KM, Ramy AR, Yehia MA. The use of rectal misoprostol as active pharmacological management of the third stage of labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999; 25: 327-332.
14. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, et. al. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 835-839.
15. Bugalho A, Daniel A, Faundes A, Cunha M. Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001; 73: 1-6.
16. Gerstenfeld TS, Wing DA. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 878-882.
17. Villar J, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Forna F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1301-12.
18. Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000494.
19. Cihat Fararjeh, Altay Gezer, İsmail Çepni, Ali Benian, Pelin Öcal, Derin Kösebay. Postpartum Kanama Profilaksisinde Rektal Misoprostol Kullanımının Etkinliği. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2003; 17: 218-223.
20. Amant F, Spitz B, Timmerman D, Corremans A, Van Assche FA. Misoprostol compared with methylethylergometrine for the prevention of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1066-1070.
21. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gulmezoglu AM, Pinol A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 304-308.
22. Sapmaz E, Gül Ay: Oral ve rektal misoprostol kullanımının doğumun üçüncü döneminin süresine ve kan kaybına olan etkilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2002; 12: 20-24.
23. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 968-974.