

Doğumun Üçüncü Evresinde Oral veya Rektal Misoprostolün Etkinliğinin Oksitosin ve Ergometrin ile Karşılaştırılması

EFFECTIVENESS OF ORAL OR RECTAL MISOPROSTOL IN THE MANAGEMENT OF THIRD STAGE OF LABOUR COMPARED TO OXYTOCIN AND ERGOMETRINE

Berna DİLBAZ*, Eray ÇALIŞKAN**, Nilgün ÖZTÜRK***, Mehmet Ali NARİN**, Burcu AYKAN***, Ali HABERAL*

* Doç.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

** Uz.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

*** Asis.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Bu randomize çalışmanın amacı oral veya rektal 600 µgr misoprostol ve standart uygulama olan oksitosin infüzyonu ile meterjinin intramüsküler uygulamasının doğumun üçüncü evresindeki etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Çalışmanın yapıldığı yer: SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi.

Materyal ve Metod: Çalışmayı tamamlayan 1182 olgu üç grupta incelendi: 1- oral misoprostol (grup 1), 2- rektal misoprostol (Grup2) ve 3- oksitosin infüzyonu ve intramüsküler metilergometrin verilenler (grup 3). Üçüncü evre aktif olarak yönetildi. Erken kord klemplenmesini takiben kontrollü kord traksiyonu ve uterus masajı uygulandı. Postpartum kanama (≥ 500 ml kan kaybı) insidansı ve doğumdan 24 saat sonraki hemoglobin düşüşü ölçüldü.

Bulgular: Grup 1 ve grup 2 olgularda postpartum kanama insidansı sırasıyla %9 ve %9.8 ile grup 3'den (%3.5) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Hemoglobin ile hematokritteki oluşan düşüş her üç grupta benzerdi. Ek oksitosik ihtiyacının grup 1 ve grup 2 olgularda, anlamlı olarak grup 3 olgulardan fazla olduğu bulundu.

Sonuç: Oral ve rektal misoprostol kullanımı, oksitosin ve metilergometrin kombinasyonu ile kıyaslandığında daha az etkili görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Misoprostol, Oral, Rektal, Postpartum kanama

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:129-134

Summary

Objective: The aim of this study is to compare the effectiveness of oral or rectal administration of 600 µgr misoprostol during the third stage of labour in comparison to the conventional oxytocics in reducing postpartum hemorrhage.

Institution: SSK Maternity and Women's Health Teaching Hospital.

Methods: In this controlled trial, 1182 women were randomized to receive; 1- oral misoprostol (Group 1), 2- rectal misoprostol (Group 2), and 3- intravenous infusion of oxytocin 10 IU plus intramuscular administration of methylergometrine 1 ml (Group 3). The third stage was managed actively by early cord clamping and controlled cord traction. The main outcome measures were incidence of postpartum hemorrhage (blood loss ≥ 500 ml) and fall in hemoglobine concentration level from prior delivery to 24 hours postpartum.

Results: The incidence of postpartum hemorrhage was 9% in group 1, 9.8% in group 2; and 3.5% in group 3 which was significantly lower than the first two groups. There were no significant differences between the three groups with regard to drop in hemoglobine concentrations. Significantly more women needed additional oxytocin in group I and II compared with group 3.

Conclusion: Oral or rectal misoprostol is significantly less effective than oxytocin plus methylergometrine for prevention of postpartum hemorrhage.

Key Words: Misoprostol, Oral, Rectal, Postpartum hemorrhage

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:129-134

Dünyada tüm anne ölümlerinin %30'u gebelikte görülen kanamaya bağlıdır ve büyük bir kısmı gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir (1). Türkiye'de Haziran 1997-Mayıs 1998 arasında toplanan verilere göre anne ölüm hızı yüzbin canlı doğumda 49.2, postpartum anne ölümleri içinde kanamanın payı ise %28.7'dir (2).

Postpartum kanamaların en sık sebebi doğumdan hemen sonraki kısa zaman diliminde görülen ve kanamaların

%90'ını oluşturan uterus atonisidir (3). Postpartum atoni tedavisinde amaç myometrial kontraksiyonu tekrar elde etmektir. Bu amaçla uterusun elle masaj ile uyarılmasının yanısıra intravenöz oksitosin infüzyonunun, ergot derivelerinden metilergonovin ve ergonovinin intramüsküler olarak uygulanmasının ve prostaglandin F_{2α}'nın 15 metil derivativesinin intramüsküler veya intramyometrial uygulamasının, uterus kavitesine yerleşti-

rilecek foley kateteri aracılığı ile kavitenin prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile yıkanmasının myometrial kontraktilitenin tekrar elde edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (3-8). Son zamanlarda sentetik bir prostaglandin E_1 analogu olan ve doğum indüksiyonunda kullanılan misoprostolün postpartum hemoraji tedavisinde ve uterus atonisinin profilaksisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (9,10).

Pek çok kontrollü çalışma doğumun üçüncü evresinde profilaktik oksitosin kullanımının kan kaybını ve ciddi postpartum kanama insidansını azaltmada faydalı olduğunu göstermiştir (11-13). Dünya Sağlık Örgütü doğumun üçüncü evresinde profilaktik intramüsküler oksitosin kullanımını önermiştir (14). Gelişmekte olan ülkelerde; oksitosin ve ergometrinin ışıktan ve ısıdan korunma gereksinimi, hepatit ve HIV enfeksiyonu bulaşma riskini beraberinde getiren enjektör kullanımının gerekliliği nedeniyle, bu uygulama, doğumun üçüncü evresinde kullanılabilecek ideal bir yöntem değildir (15,16). Misoprostolün diğer uterotonik ajanlara göre en büyük avantajı; oda ısısında stabil olması, bu sebeple taşınma ve depolanma kolaylığı sağlayan, ucuz ve kolay uygulanabilen bir ilaç olmasıdır.

Standart oksitosik ilaçlara bir alternatif olarak, klinik gözlemlerine dayanarak, postpartum kanamanın önlenmesinde El-Refaey ve arkadaşları oral misoprostol kullanımını (9,10) ve O'Brien ve arkadaşları rektal misoprostol kullanımının (17) önermişlerdir.

Bu randomize çalışmanın amacı oral misoprostol, rektal misoprostol ve standart uygulama olan oksitosin infüzyonu ile birlikte meterjin'in intramüsküler uygulamasının doğumun üçüncü evresindeki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma 1 Ocak 2000 ile 1 Ekim 2000 tarihleri arasında SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi doğumhanesinde gerçekleştirildi. Gebeler doğum salonuna başvuru sırasında çalışma kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildi. Astım hastaları, daha önceden sezaryen ile doğum yapmış olgular ve 32. gebelik haftasından küçük fetusu olanlar çalışma dışında tutuldular. Kalan gebeler; torbadan çekilen kapalı zarflarla, doğum takibi sırasında ve ikinci evredeki değişkenlerin üçüncü evredeki yaklaşımı etkilememesi için, doğumhaneye başvuru esnasında randomize edildi.

Üçüncü evrede fetüsün doğumundan hemen sonra kord klemplenmesini takiben grup 1'e 500 ml izotonik NaCl 30 dakika içinde plasebo infüzyon olarak verildi, fetusun doğumundan hemen sonra iki tablet (400 µgr) oral misoprostol (Cytotec®, Ali Arif Co.) ve doğumdan sonraki 4. ve 8. saatlerde yarım tablet (100 µgr) oral misoprostol verildi. Grup 2'ye 500 ml izotonik NaCl plasebo infüzyon olarak 30 dakika içinde verildi, fetusun doğumundan he-

men sonra iki tablet (400 µgr) rektal misoprostol ve doğumdan sonraki 4. ve 8. saatlerde yarım tablet (100 µgr) oral misoprostol verildi. Grup 3'e doğumdan hemen sonra 500 ml izotonik NaCl içinde 10 IU oksitosin'in 30 dakika içinde infüzyonun yanısıra 1 ml metilergometrin ve oral olarak iki tablet plasebo (Plasebo®, Plantafarma Co.) verildi, takiben postpartum 4. ve 8. saatlerde yarım tablet plasebo oral yoldan tekrar uygulandı.

Üçüncü evre aktif olarak yönetildi. Erken kord klemplenmesini takiben kontrollü kord traksiyonu ve uterus masajı uygulandı. Protokol dışında herhangi bir oksitosik ilaç rutin olarak uygulanmadı. Eğer plasenta 30 dakika içinde doğurtulamadıysa elle çıkartıldı. Üçüncü evrede olgular kanama açısından takibe alındı. Postpartum kanama tanısı konulan olgulara hemen 1000 ml izotonik NaCl solüsyonu içine 20 IU oksitosin konularak bir saat içinde infüzyon şeklinde uygulandı. Oksitosin infüzyonuna rağmen kanaması devam eden olgulara ve uterusu atonik palpe edilenlere i.m. olarak 0.2 mg metilergometrin uygulandı. Postpartum hemoraji tanısı alan olgularda hemoglobin seviyesi <7.5 gr/dl ise kan transfüzyonu yapıldı.

Plasebo tabletleri renk ve büyüklük bakımından misoprostol tabletleri ile aynı olmalarına rağmen şekilleri farklıydı. Bu kısıtlamanın üstesinden gelebilmek için tedavi doğumhanedeki görevli ebeler tarafından uygulandı ve üçüncü evrede hastanın bakım ve tedavisinden sorumlu doktorlara hangi tedavinin uygulandığı söylenmedi. Olguların doğum yapmasını takiben olgunun takip formuna iliştirilmiş olan zarf açılarak tedavi protokolü uygulandı ve benzer zarfa konularak zarfın ağzı yapıştırıldı. Hasta takibi sırasında herhangi bir durumda tedavilerin ne olduğu sorulmadan ve zarflar açılmadan yukarıda anlatılan yaklaşım uygulandı.

Hasta takip formlarında anne yaşı, paritesi, vücut kütlesi indeksi (VKI), reproduktif öyküsü sorgulandı. Çalışma sırasında hiçbir gebeye epidural analjezi uygulanmadı. Doğumdan sonra doğum yolu rutin olarak perineal yırtıklar ve epizyotomi açısından değerlendirildi. Tüm olgular kusma, bulantı, başağrısı, titreme, >38°C olarak kabul edilen hipertermi yönünden doğumdan sonraki 12. saatte değerlendirildiler. Tüm gebelerde doğumhaneye kabulde ve doğumdan 24 saat sonra tam kan sayımı yapıldı. Postpartum kanama miktarı kovalara toplanan kandan ölçüldü. Postpartum kanama >500 ml kanama, ağır postpartum kanama ise >1000 ml olarak alındı.

Verilerin istatistiksel analizi Windows için hazırlanmış SPSS (Statistical Package for Social Science) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon veya sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sınıflandırılmış değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı ki-kare veya Fisher'in exact testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı varyans analizi ile

ve Tukey testleri ile değerlendirildi. Tüm karşılaştırmalarda olasılık değerinin (p) <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 1182 olgu çalışmayı tamamladı. Bu olguların demografik özellikleri, obstetrik hikayeleri ve antepartum tam kan sayımı sonuçları Tablo 1'de verildi. Gruplar arasında anne yaşı, vücut kütle indeksi (VKI), paritelerin dağılımı, son adet tarihine göre gestasyonel yaş, maternal anemi ve antepartum kan transfüzyonu sıklığı, antepartum hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

İntrapartum verileri araştırılan grupların, multifetal gebelik, polihidramnios, preeklampsi, preterm doğum, intrauterin fetal ölüm, doğum ağırlığı ≥ 4000 gr olan makrozomik bebek sıklığı, uygulanan doğum indüksiyonu,

uygulanan oksitosin augmentasyonu, operatif doğum, epizyotomi ve perine yırtığı insidansı açısından birbirlerinden istatistiksel farklılık göstermediği bulundu. Olguların intrapartum verilerinin gruplara göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

Tedavi protokollerinin üçüncü evreye etkisi Tablo 3'de verildi. Grup 1 ve grup 2 olgularda postpartum kanama (≥ 500 ml kan kaybı) insidansı sırasıyla %9 (n=35) ve %9.8 (n=39) ile grup 3'den (%3.5; n=14) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla p=0.001 ve p<0.001). Benzer şekilde, ağır postpartum kanama (≥ 1000 ml kan kaybı) insidansı grup 1'de %3.6 (n=14) ve grup 2'de %4.2 (n=17) ile grup 3'den (%1.2; n=5) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla p=0.02 ve p=0.009).

Grup 1 olguların bir tanesinde plasentanın elle alınmasından sonra oluşan ağır postpartum kanama bilateral

Table 1. Grupların demografik karakterlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Grup 1 Oral (n=388)	Grup 2 Rektal (n=396)	Grup 3 Oksitosin +ergometrin (n=398)
Anne yaşı (yıl)*	24.7±4.7	25.3±5.1	24.9±5.8
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)*	27.8±3.7	28.2±3.9	27.7±3.5
Parite*	0.8±0.96	0.8±0.9	0.7±0.8
Primipar †	181 (46.6)	194 (48.9)	202 (50.7)
Multipar †	203 (52.3)	198 (50)	194 (48.7)
Grandmultipar ‡	4 (1)	4 (1)	2 (0.5)
Gestasyonel yaş (gün) *	276±11.1	275±13.4	275±10.6
Doğum öncesi hemoglobin (g/dl) *	11.4±1.2	11.3±1.3	11.4±1.2
Doğum öncesi hematokrit (%) *	35.2±3.3	35±3.5	35.1±3.1
Maternal anemi (Hemoglobin<10 g/dl) †	40 (10.3)	38 (9.5)	34 (8.5)
Antepartum kan transfüzyonu ‡	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)

* Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), ANOVA, Tukey testi.

† Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), ki-kare testi.

‡ Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), Fisher'in exact testi.

[Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur].

Table 2. İntrapartum verilerin gruplara göre dağılımı.

Değişken	Grup 1 Oral (n=388)	Grup 2 Rektal (n=396)	Grup 3 Oksitosin +ergometrin (n=398)
Multifetal gebelik*	4 (1)	4 (1)	3 (0.7)
Polihidramnios*	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)
Preeklampsi*	14 (3.6)	8 (2)	19 (4)
Preterm doğum*	23 (5.9)	25 (6.3)	21 (5.2)
İntrauterin fetal ölüm *	4 (1)	2 (0.5)	3 (0.7)
Doğum ağırlığı ≥ 4000 g †	22 (5.6)	27 (6.8)	30 (7.5)
Doğum indüksiyonu †	38 (9.7)	40 (10.1)	44 (11)
Oksitosin augmentasyonu †	267 (68.8)	272 (68.6)	290 (72.9)
Operatif doğum*	8 (2)	14 (3.5)	8 (2)
Epizyotomi †	289 (74.4)	287 (72.4)	280 (70.4)
Perine yırtığı*	9 (2.3)	14 (3.5)	14 (3.5)

* Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), Fisher'in exact testi.

† Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), ki-kare testi.

[Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur].

Table 3. Tedavi protokollerinin üçüncü evreye etkisi.

Değişken	Grup 1 Oral (n=388)	Grup 2 Rektal (n=396)	Grup 3 Oksitosin +ergometrin (n=398)
Kan kaybı \geq 500 ml**	35 (9)	39 (9.8)	14 (3.5)
Kan kaybı \geq 1000 ml**	14(3.6)	17 (4.2)†	5(1.2)
Hemoglobindeki düşme (g/dl)*	1.4 \pm 1.1	1.5 \pm 1.2	1.5 \pm 1.2
Hematokritteki düşme (%)*	4.1 \pm 3.5	4.7 \pm 4.3	4.6 \pm 3.6
Üçüncü evrenin süresi (Dakika)	9.2 \pm 3	9.3 \pm 4	8.4 \pm 1.7
Üçüncü evre \geq 30 dakika †	3 (0.7)	12 (3)	4 (1)
Ek oksitosin ihtiyacı **	23 (5.9)	33 (8.3)	9 (2.2)
Ek metilergometrin ihtiyacı **	19 (4.8)	18 (4.5)	4 (1)
Postpartum küretaj *	2 (0.5)	3(0.7)	2 (0.5)
Postpartum kan transfüzyonu*	14 (3.6)	12 (3)	6 (1.5)

* Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), ANOVA, Tukey's test.

** Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), grup 3 her ikisinden anlamlı olarak düşük (p<0.05).

† Grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), grup 2 her ikisinden anlamlı olarak fazla (p<0.05).

[Veriler ortalama \pm standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur].

Table 4. Gözlenen yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

Yan Etkiler	Grup 1 Oral (n=388)	Grup 2 Rektal (n=396)	Grup 3 Oksitosin +ergometrin (n=398)
Titreme†	44 (11.3)	47 (11.8)	15 (3.7)
Kusma*	4 (1)	2 (0.5)	5 (1.2)
İshal*	15 (3.8)	11 (2.7)	17 (4.2)
Hipertermi (\geq 38°C) †	17 (4.3)	16 (4)	6 (1.5)

* Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok (p<0.05), Fisher'in exact testi.

† Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak fark yok (p>0.05), grup 3 her ikisinden anlamlı olarak düşük (p<0.05).

[Veriler n (%) olarak sunulmuştur].

hipogastrik arter bağlanması ile kontrol altına alınabildi. Grup 2 olguların bir tanesinde ise kontrol edilemeyen postpartum kanama nedeniyle histerektomi yapıldı ve postpartum patolojik incelemede plasenta inkreata saptandı.

Ek oksitosin ihtiyacının grup 1 (%5.9; n=23) ve grup 2 (%8.3; n=33) olgularda, anlamlı olarak grup 3 (%2.2; n=9) olgulardan fazla olduğu bulundu (sırasıyla p=0.008 ve p<0.001). Benzer şekilde grup 1 (%4.8; n=19) ve grup 2 (%4.5; n=18) olgularda, grup 3'e göre (%1; n=4) istatistiksel olarak anlamlı oranda postpartum kanama tedavisine metilergometrin ilave etme ihtiyacının fazla olduğu görüldü (sırasıyla p=0.001 ve p=0.002).

Hemoglobin ile hematokritteki oluşan düşüş her üç grupta benzerdi. Tam kan sayımlarındaki olması gereken düşüş farklarının erken ek oksitosin uygulaması ile maskelediği düşünüldü.

Grup 1'de doğumun üçüncü evresinin süresinin 9.2 \pm 3 dakika, grup 2'de 9.3 \pm 4 dakika olduğu ve bu sürenin grup 3'den (8.4 \pm 1.7 dakika) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha uzun olduğu bulundu (p<0.001). Üçüncü evrenin grup 1'de 3 (%0.7) ve grup 3'de 4 (%1) olguda 30 dakikadan

uzun olduğu, buna karşın rektal misoprostol uygulanan grup 2'de 12 (%3) olguda bu durumun meydana geldiği görüldü (sırasıyla p<0.01 ve p=0.04).

Postpartum titreme ve hiperterminin grup 1 (p<0.001 ve p<0.001) ve grup 2 (p=0.01 ve p=0.03) olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda grup 3'den fazla olduğu görüldü.

Tartışma

Üçüncü evrede postpartum kanamayı en aza indirecek ideal tedavi protokolü halen araştırılan bir konudur. Dünya Sağlık örgütünün doğumun üçüncü evresinde profilaktik olarak önerdiği oksitosinin rutin kullanılması (14) gelişmekte olan ülkelerde ergometrin ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Ancak ısıya dayanıklı olması, raf ömrünün birkaç yıl olması, oral veya rektal yoldan uygulanabilmesi, hipertansif hastalarda kullanılabilmesi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle misoprostol pek çok merkezde doğumun üçüncü evresinde rutin olarak kullanılan oksitosin ve ergometrinin karşısında ön plana çıkmaktadır (16).

Literatürde doğumun üçüncü evresinde misoprostolün oral veya rektal uygulamadaki etkinliğini araştıran birçok

çalışma yapılmıştır (9,10,15-17). Ancak yapılan bu çalışmalarda atoni açısından risk taşıyan olgular çalışmaya dahil edilmediğinden araştırma yapılan gebe popülasyonu düşük risk grubundan oluşmuştur. Sunulan çalışma ve El-Refaey ve ark.'larının çalışması (15), tüm vajinal doğum yapmış olguları araştırmaya dahil etmeleri ile diğerlerinden ayrılmaktadır.

Misoprostolün oral alımını takiben emilimi oldukça hızlıdır ve iki dakika içinde sistemik dolaşımda ölçülmeye başlanabilir (18). Misoprostolün uterus üzerindeki etkisinin çok hızlı bir şekilde ortaya çıktığı da gösterilmiştir (19). Oral uygulamayı takiben misoprostol plazma konsantrasyonları 12.-60. dakikalar arasında en yüksek düzeye ulaşmakta, 120. dakikada keskin bir düşüş yapıp daha sonra düşük seviyelerde kalmaktadır (20). Çalışmamızda misoprostolün plazma konsantrasyonunu koruyabilmek, uterusdaki kontraksiyonları kalıcı kılabilmek ve postpartum dönemdeki kan kaybını azaltabilmek amacı ile doğumu takiben 4. ve 8. saatlerde 100 µgr misoprostol verilmeye devam edilmiştir.

Misoprostolün rektal uygulamasının pek çok pratik avantajı vardır: Gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması, kusması olan veya oral alamayan veya anestezi altındaki hastalarda kullanım kolaylığı nedeniyle bazı hastalarda tercih sebebi olabilir. Rektal uygulanan misoprostolün transmukozal emilim hızı henüz araştırılmamış olmakla birlikte rektal misoprostolün doğumun üçüncü evresinde kanamayı engellemek için etkin olduğu görülmüştür (21-23). Çalışmamızda misoprostolün rektal veya oral uygulanmasının benzer sonuçlar gösterdiği görülmüştür.

Sunulan araştırmada sadece oral misoprostol verilen grup 1 ve sadece rektal misoprostol uygulanan grup 2 olgularda postpartum kanama ve ağır kanama sıklığı, oksitosin ve ergometrin verilen gruptan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca grup 1 ve 2'de daha fazla ek oksitosik ihtiyacı olduğu gözlenmiştir. Misoprostol absorpsiyonun sadece midede olması ve diğer oksitosiklere oranla daha geç plazma doruk seviyelerine ulaşması bu bulgunun açıklaması olabilir (18,20).

Postpartum kanama miktarının gözle tahmini, gerçek kan kaybı miktarını uygun şekilde göstermediği için (24,25), kan kaybının değerlendirilmesinde ACOG'un önerdiği daha objektif laboratuvar veriler olan hemoglobin ve hematokrit (26) kullanılmıştır. Her üç grup karşılaştırıldığında, hemoglobin ve hematokritteki düşmenin, oral, rektal misoprostol ve oksitosin ile ergometrin grupları arasında bir farklılık göstermediği görülmüştür.

Misoprostolün en bilinen yan etkilerinden biri titremedir (27). Titreme epidural analjezinin de sık gözlenen bir yan etkisi (28) olmakla birlikte, sunulan araştırmada hiçbir gebeye epidural analjezi uygulanmamıştır. Araştırmada oral ve rektal misoprostol uygulanan olgularda,

oksitosin ve metilergometrin kombinasyonu uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında daha sık titreme izlendi; ancak hiçbir olguda bu yan etki ilaç kullanımını veya ilacın kabul edilebilirliğini engelleyecek düzeyde değildi. Misoprostolün, doğumun üçüncü evresinde kullanımı esnasında gözlenen diğer bir yan etkisi olan ve termoregülatuar merkezlerde prostaglandinlerin etkisini gösteren hipertermi (27), çalışmamızda (grup 1'de %4.3 ve grup 2'de %4) literatürde bahsedilen oranlardan (%22 ila 44) daha düşük oranda gözlenmiştir.

Araştırmanın en önemli kısıtlamaları şekil olarak eşit plasebo tabletleri kullanılmamasıdır. Bu kısıtlamanın üstesinden gelebilmek için, tedavinin bağımsız ebeler tarafından verilmesi ve tedaviyi uygulayanların hastanın değerlendirmesine katılmaması yoluna gidilmiştir. Diğer bir kısıtlama ise postpartum ek oksitosik uygulanımı ve kan transfüzyonu hastanın iyiliği açısından kısıtlanamayacağından, tam kan değerlerindeki beklenen düşmenin gerçekleşmemesidir.

Sonuç olarak yan etkileri iyi tolere edilmesine karşın, oral ve rektal misoprostol kullanımı, oksitosin ve metilergometrin kombinasyonu ile kıyaslandığında daha az etkili görünmektedir. Ancak subjektif kan kaybı fazla gibi görünmesine karşın, hemoglobin ve hematokrit gibi objektif laboratuvar verileri açısından, gruplar arasında bariz bir fark gösterilememiştir.

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkeler için postpartum kanamaya bağlı anne ölümlerini azaltmak için misoprostolün potansiyel yararlı bir rolü olabileceği yadsınamaz bir gerçektir. Ancak, uygun doz, uygulama aralığı ve verilmiş yolu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The global picture: The causes of maternal death. In: Abouzahr C, Royston E, eds. Maternal Mortality: A Global Factbook. Geneva: World Health Organization. 1991; 7-11.
2. Akin A, Biliker MA, Doğan BG, Mıhçıokur S. Türkiye'de anne ölümleri ve nedenleri. Aktüel Tıp Dergisi 2001; 6(1): 24-9.
3. Ripley DL. Uterine emergencies; Atony, inversion and rupture. Obstet Gynecol Clin N Am 1999; 26(3): 419-34.
4. Benedetti TJ. Obstetric hemorrhage, In: Obstetrics; normal and problem pregnancies. Ed: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL. Churchill Livingstone Inc., New York, 1996: 499-532.
5. Obstetrical hemorrhage. In: Williams Obstetrics. Ed: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Levano KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clarck SL. Prentice-Hall International Inc., Connecticut, 1997: 745-82.
6. Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 205-8.
7. Kupfermanc MJ, Gull I, Bar-Am. Intrauterine irrigation with prostaglandin F_{2α} for management of severe postpartum hemorrhage. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77: 548-50.
8. Özşener S. Postpartum kanama. İçinde: Obstetrik: Maternal fetal tıp ve perinatoloji. Edit: Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. Koordinatörler: Beksaç MS, Demir N, Koç A. Medikal Network, Ankara, 2001: 1339-50.

9. El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Misoprostol for third stage of labour. *Lancet* 1996; 347: 1257.
10. El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 336-339.
11. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 3-16.
12. Prendiville WJ. The prevention of postpartum haemorrhage: Optimising routine management of the third stage of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 19-24.
13. Nordström L, Fogelstam G, Larsson A, Rydhstroem H. Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 781-6.
14. 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 1990 (WHO/MCH/90.7).
15. El-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, Abdalla M, Geary M, Walder J, Rodeck C. The misoprostol third stage of labour study: A randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1104-10.
16. Walley RL, Wilson JB, Crane JMG, Mathews 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. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1111-5.
17. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: A descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 212-4.
18. Karim A. Antiulcer prostaglandin misoprostol: Single and multiple dose pharmacokinetic profile. *Prostaglandins* 1987; 33(Suppl): 40-50.
19. Choo WL, Chua S, Chong YS, Vanaja K, Oei PL, Ho LM, et al. Correlation of change in uterine activity to blood loss in the third stage of labour. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 178-80.
20. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
21. 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.
22. 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: 327-32.
23. Bugalho A, Daniel A, Faundes A, Cunha M. Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73: 1-6.
24. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggings KM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 1271-82.
25. Bloomfield TH, Gordon H. Reaction to blood loss at delivery. *J Obstet Gynaecol* 1990; 10: S13-S16.
26. Postpartum hemorrhage. American College of Obstetricians and Gynecologists Educational Bulletin. No 243, January 1998.
27. Amant F. Misoprostol compared with methylergometrine for the prevention of postpartum hemorrhage: a double blind randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1066-70.
28. Buggy D, Gardiner J. The space blanket and shivering during extradural analgesia in labour. *Acta Anaesthesiologica Scand* 1995; 39: 551-3.

Geliş Tarihi: 23.07.2002

Yazışma Adresi: Dr.Nilgün ÖZTÜRK
SSK Ankara Doğumevi ve
Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA
nilgunvebelgin@superonline.com