Bölüm 12
MİZOPROSTOL: TEORİ VE PRATİK

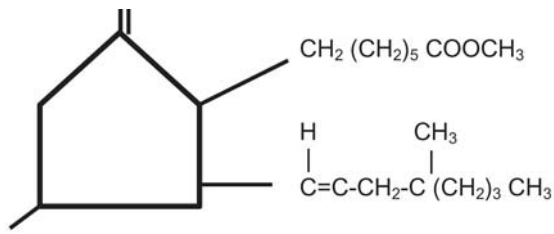
M. B. Bellad, S. Goudar
İ. M. İtil, T. Çırpan

GİRİŞ

Prostaglandinler doğum hekimliğinde devrim yaratmıştır. Özellikle mizoprostolün keşfi birçok yeni araştırma ve tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Halen doğum sonu kanama kontrolü, doğum indüksiyonu, servikal olgunlaşma ve gebelik sonlandırılmasında mizoprostolün kullanımı üzerine çalışılmaktadır. Başlangıçta bu ilaç 1988'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (Food and Drug Administration [FDA]) NSAID kullanımına bağlı oluşan peptik ülserin önlenmesi ve tedavisi için onay almıştır. Ancak 1990'ların başından itibaren uterotonik ve servikal olgunlaştırıcı etkileri nedeniyle kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin dikkatini çekmiştir. Bu branşta FDA tarafından onaylanmayan birçok durumda kullanımıyla doğum hekimliği pratiğinde en önemli ilaçlardan biri olarak kabul görmektedir.[1] Üretici firmanın bütün ısrarına rağmen, halen 2005'te bile, FDA'dan gebe kadında kullanımı için onay alamamıştır[2].

MİZOPROSTOL

Sentetik PGE_1 anoloğudur. Doğal yapıdaki PGE_1 aside dayanıksız olduğu için oral kullanıma ve kanda çabuk yıkıldığından parenteral kullanıma uygun değildir. Ancak sentetik PGE_1 anoloğu olan mizoprotol, doğal PGE_1'in kimyasal yapısındaki bir değişiklik sonucu üretildiği için oral kullanımda yıkıma uğramaz ve klinik kullanım için uygundur. Mizoprostol alprostadil olarak da adlandırılır ve kimyasal formülü $C_{22}H_{38}O_5$ (metil–11–16–dihidroksi–16–metil–9–oxo–prost–13–enoate)'dir (Şekil 1).[3]



Şekil 1: Mizoprostolün kimyasal yapısı[3]

Mizoprostol 200 ve 100 µg'lık oral tabletler halinde üretilir. Oda ısısında dayanıklı olması, raf ömrünün uzun ve fiyatının ucuz olması gibi avantajları nedeniyle 25 yıldır kadın hastalıkları ve doğum hekimliğinde araştırmaların merkezine oturmuştur.[4] Mizoprostol oral olarak hızla emilip, parenteral kullanım için formüle edilmemiştir. Ayrıca sublingual, vajinal ve rektal kullanımı da mevcuttur[5–7].

Farmakokinetik, fizyolojik ve teratojenik profili

Mizoprostol büyük oranda emilerek, hızla deesterifikasyona uğrar ve mizoprostol aside dönüşür. Klinik etkiden bu madde sorumludur ve ana maddeden farklı olarak plazmada ölçülebilir. Oral alımdan 12 ± 3 dakika sonra mizoprostol asit maksimum seviyeye çıkar ve yarı ömrü 20–40 dakikadır. Mizoprostol asidin plazma seviyesi çalışmalar arasında farklılık gösterse de 200–400 µg aralığından daha yüksek tek doz uygulamalarında ortalama plazma seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki vardır. Çoklu doz kullanılan çalışmalarda mizoprostol asit birikimi saptanmamıştır ve plazmada kararlı konsantrasyona 2 gün içinde ulaşılmıştır. Biyo-yararlanımı yemek ve antiasitlerle birlikte alındığında azalır[8].

Birincil olarak karaciğerde metabolize edilir ve aktif metabolitlerinin % 1'inden daha azı idrarda atılır. Karaciğer hastalığı olanlarda doz azaltılmalıdır. Ancak diyaliz gerektirmeyen böbrek hastalıklarında doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Bilinen ilaç etkileşimi yoktur ve karaciğerde enzim sistemini indüklemez.

Farmakokinetik çalışmalar birinci üçaydaki gebelik sonlandırılmaları için oral ya da dilaltı yoluyla kullanılan mizoprostolün, plazmada vajinal ya da rektal yolla kullanıma göre daha çabuk ve daha yüksek konsantrasyonlara çıktığını göstermiştir. Bu da daha erken ve daha belirgin, uterus tonus artışlarına neden olmuştur (oral mizoprostol 7,8 ± 3,0 dakika, vajinal mizoprostol 20,9 ± 5,3 dakika)[6, 7, 10]. Bu bulgular çok yakın zamanda doğum sonrası kadınlar üzerinde de kanıtlanmıştır[11]. Mizoprostol

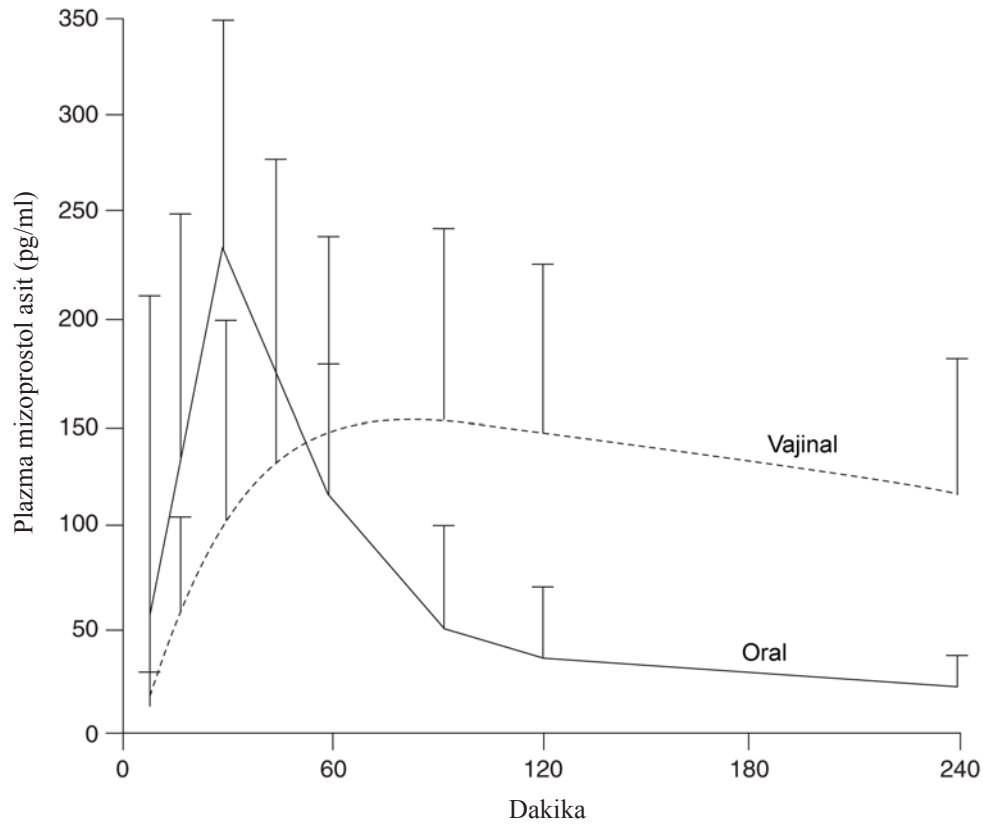
vajinal yolla alındığında genital organlar üzerine etkileri artar, gastrointestinal yan etkileri azalır[10,12,13]. Arka fornikse yerleştirildiğinde plazma konsantrasyonu 1–2 saatte maksimuma ulaşır ve sonra yavaşça azalır (Şekil 2).[5] Vajinal mizoprostol uygulamasında oral uygulamaya göre mizoprostol asit plazma konsantrasyonu daha yavaş yükselir ve pik plazma konsantrasyonu daha düşüktür. Fakat ilaca maruz kalma süresi daha fazladır (eğri altında kalan alan olarak gösterilmiştir, Şekil 2).[5] Vajinal uygulamada mizoprostol pik plazma seviyesinde 4 saate kadar kalabilir (Şekil 2).[5]

9.–11. gebelik haftalarındaki kadınlara kürtaj öncesi mizoprostol verildiğinde, gebelerin uterus basınçları, oral yolla 8, vajinal yolla 21 dakikada artmaya başlar. Maksimum basınca ise oral yoldan 25, vajinal yoldan 46 dakikada ulaşılır. Oral alımda uterusun kasılmaları başlangıçta artarak 1 saatte plato seviyesine ulaşırken; vajinal alımda ise 4 saat boyunca sürekli artarak plato seviyesine ulaşır. Vajinal yolla kullanımda maksimum uterus kasılması anlamlı olarak daha fazladır[10]. Rektal uygulamada maksimum serum konsantrasyonuna 23 dakikada ulaşılır ve maksimum konsantrasyon oral alımdakinden daha azdır (Şekil 2)[7].

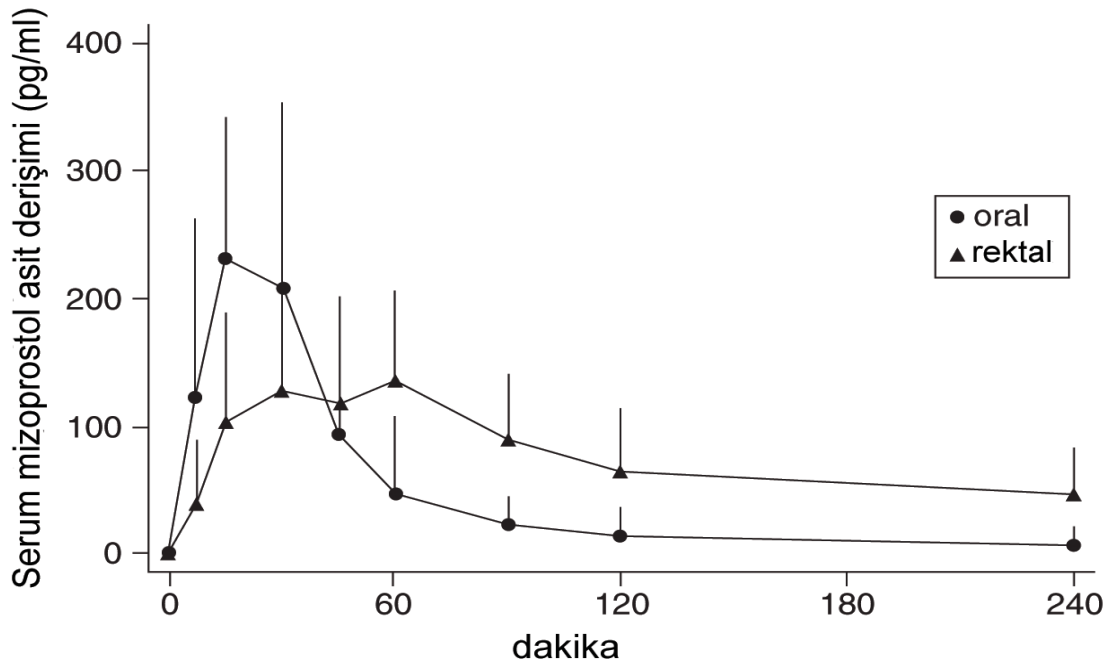
Tang ve arkadaşlarının yaptığı farmakokinetik çalışmada, dilatı mizoprostol kullanımı ile en yüksek ve en hızlı pik mizoprostol asit plazma seviyesinin elde edildiği bildirilmiştir[6]. Mizoprostol tabletlerin suda eritildikten sonra oral alımı da oral ya da rektal uygulamaya göre, daha hızlı ve daha güçlü uterotonik etki yapar[14,15]. Ancak birinci üçay gebelik sonlandırılması açısından, tabletlerin ıslatılarak ya da kuru alımı arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir[16].

Yan Etkileri

En sık görülen yan etkiler karın ağrısı ve diaredir. Baş ağrısı, karında kramplar, bulantı, karın şişliği, üşüme, titreme ve ateş daha az sıklıkta görülen



Şekil 2: Oral ve vajinal uygulama sonrası, 20 kadında mizoprostol asitin ortalama (standart sapma) plazma konsantrasyonları. Zieman M ve ark'dan alınmıştır[5].



Şekil 3: Mizoprostol asidin oral ve rektal uygulamadan sonra zaman içindeki ortalama serum derişimi. Hata çubukları her bir standart sapmayı göstermektedir.[7]

ve doz bağımlı yan etkilerdir. Gebe olmayanlarda kullanımda üşüme, titreme ve ateş bildirilen yaygın yan etkilerden değildir. Bu da gebede sık görülen yan etkilerin doza bağlı olduğunu düşündürmektedir.
Bu ilaç gebeler tarafından kullanılmamalıdır. Kullanım sırasında mutlak suretle kontrasepsiyon uygulamalıdır ve gebelikte kullanımı durumunda hangi komplikasyonlarla karşılaşılacağı anlatılmalıdır. Emziren bayanlarda, süte geçip bebeklerde diyare yapabilmesi nedeniyle, kullanılmamalıdır[8,11].

İlacın gebelik sonlandırılması için başarısız kullanımı sonucu, bazen fetal ölüme de neden olabilecek konjenital anomaliler bildirilmiştir. Ancak teratojenitenin mekanizması henüz net değildir[17,18]. Bazı yayınlarda 1. üçay mizoprostol kullanımı sonrası kafatası anomalileri, kranial sinir palsileri, yüz malformasyonları (Mobius sendromu) ve ekstremite defektleri bildirilmiştir[19]. Gebelik kategorisi X'tir.

Mizoprostolün toksik dozları halen tespit edilmemiştir. 12 saat içinde toplam 2200 µg'a kadar olan kümülatif dozlar, gebeler tarafından, ciddi yan etkiler görülmeden, tolere edilmişir[20]. Gebelik sonlandırılması için trifluoperazine ile birlikte oral alınan 6000 µg mizoprostolün düşük, hipertermi, rabdomyoliz, hipoksemi ve komplike asit-baz bozuklukları yaptığı bildirilmiştir[21].

1. ÜÇAYDA MİZOPROSTOL

Birinci üçayda medikal gebelik sonlandırılması için mizoprostol, en çok mifepriston veya metotreksat ile birlikte kullanılır. Her iki rejim de etkindir. Medikal gebelik sonlandırılması çalışmalarında mizoprostol ve mifepriston, başlangıçta oral yoldan kullanılmıştır. Yalnızca mifepristonun oral mizoprostol ile kombine kullanıldığı rejimler, birçok ülkede medikal abortus için onay almıştır. 600 mg oral mifepriston uygulamasından 48 saat sonra alınan 400 µg oral mizoprostol 7 haftalık gebeliklerin % 91-97'sinde, 8 haftalık gebeliklerin ise % 83-95'inde komplet abortusa neden olmuştur[22–25]. Mifepriston dozunun 200 mg'a düşürülmesi, mizoprostol dozunun ise 600 µg'a çıkarılması, bu rejimin etkinliğini artırır ve düşük hızı ilk 7 haftalık gebeliklerde % 96–97, ilk 50–63 günlük gebeliklerde ise % 89–93 olur[26,27]. 9–13 haftalık gebeliklerde medikal abortus için mifepriston ve mizoprostolün kombine kullanımında komplet abortus oranı % 94-95'dir. Fakat bu uygulama 'aşırı kanama' insidansında artışa neden olur[28,29]. Medikal gebelik sonlandırılması için mifepriston alımını

müteakip, mizoprostolün ilk uygulanma zamanı 6–48 saat arasında değişir. Komplet abortus oranı ek 1 veya 2 mizoprostol dozuyla artırılabilir.
Birinci üçay abortus indüksiyonunda vajinal uygulama, oral uygulamaya göre daha etkin ve daha iyi tolere edilebilirdir[30,31]. Ancak bazı çalışmalara göre oral veya vajinal uygulamanın etkinlikleri benzerdir. Dilaltı mizoprostol uygulamasının başarı oranı ise % 92'dir[32].

Oral ya da kas içine tek doz metotreksat uygulamasından (50 mg/m^2) 5–7 gün sonra alınan 800 µg vajinal mizoprostol rejiminde komplet abortus oranı % 88–100'dür. Kadınların % 53–60'ı ilk doz mizoprostol sonrası düşük yapar[33–39]. Bu süre zarfında komplet abortus gerçekleşmezse, 2. doz sonrası 24 saat içinde kadınların % 19–32'si düşük yapar[33,34]. Geri kalan % 10–30 hastada ise gecikmiş cevap vardır ve ortalama 24–28 gün içinde abortus yaparlar[33,34].

Mizoprostol değişken etkinliğine karşın medikal gebelik sonlandırılmasında tek başına da kullanılmaktadır. İlk çalışmalarda birinci üçay gebelik sonlandırılması için toplam 400 µg mizoprostol uygulaması sonrası abortus oranları % 5–11 olarak bildirilmiştir[40,41]. Dokuz haftaya kadar olan gebeliklerde 48 saat arayla, 3 kez, ardışık, 800 µg mizoprostol vajinal uygulama rejiminde düşük oranı % 96 olarak rapor edilmiştir[42]. Buna karşılık yapılan karşılaştırmalı rastgele gruplanmış bir çalışmada, metotreksat ile vajinal mizoprostolün birlikte kullanımında komplet abortus oranı % 90 iken, yalnız vajinal mizoprostol kullanımında bu oran % 47 olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$)[43].

Birçok rastgele gruplanmış kontrollü çalışmaya göre aspirasyon kürtaj öncesi servikal olgunlaşma için kullanılan mizoprostol, plasebo ve PGE_2'den çok daha etkin bulunmuştur[44,45]. Böylece uterusun boşaltılması sırasında oluşabilecek riskler servikal olgunlaşmaya bağlı olarak minimuma iner. Bu sonuçlar vaka sayısı fazla olan birçok rastgele gruplanmış kontrollü çalışmayla teyit edilmiştir. Servikal olgunlaşma için en iyi rejim kürtajdan 3–4 saat önce uygulanan 400 µg vajinal mizoprostoldür[44,46,47]. Bir çalışmada geçirilmiş uterus cerrahisi (uterus skarı) olan hastalarda erken gebelik sonlandırılması için mifepristona ek olarak mizoprostol uygulamasının güvenli olduğu belirtilmiştir. Ancak bunu desteklemek için başka rastgele gruplanmış çalışmalara da ihtiyaç vardır[48].
Kürtaj öncesi dilaltı mizoprostol uygulaması, servikal dilatasyonu kolaylaştırmada etkilidir. Bu da anlamlı şekilde kürtaj zamanını kısaltır ve kürtaj esnasında olan kanamayı azaltır[49,50].

ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA MİZOPROSTOL

Birinci üçaydaki gecikmiş abortuslarda tek ya da mükerrer dozlarda mizoprostol uygulanarak minimum yan etki ve komplikasyon oranıyla komplet abortus sağlanır[51,52]. Vajinal mizoprostol oral yoldan çok daha etkilidir[53]. Ayrıca mizoprostol inkomplet gebelik sonlandırmalarında da faydalıdır ve cerrahi yöntemden daha güvenlidir[54,55].

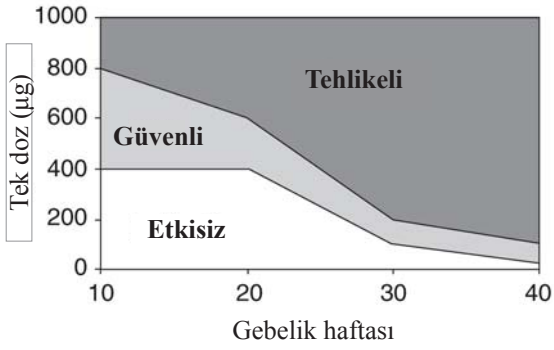
2. ÜÇAYDA MİZOPROSTOL

İkinci üçayda gebelik sonlandırılması endikasyonları kromozomsal ve yapısal fetal anomalilerle birlikte bazı sosyal sebeplerdir. Uterusun cerrahi olarak boşaltılmasını her ne kadar bazı merkezlerde halen uygulansa da, bu yöntemde ölüm, ciddi hastalık ve komplikasyon riskleri diğerlerine göre daha fazladır. Mizoprostolün kullanımından önce intra-amniyotik hipertonik saline/üre, intra-amniyotik PGF_2, ekstra-amniyotik ethacridine (rivanol) laktat, oksitosin ve vajinal PGE_2 yöntemleri de uygulanmıştır.

İntravajinal 400 µg mizoprostol etkindir ve yan etkileri daha azdır[56]. Vajinal mizoprostol uygulaması en az PGE_2 kadar ve hatta ondan daha etkin bulunmuştur. Mizoprostol ekstraamniyotik prostaglandinlere eşit etkiye sahiptir[57–60]. Her 3 saatte bir, 400 µg mizoprostol uygulanan rejimde, 6 saate bir 400 µg uygulanan rejime göre ilaç uygulaması ile abortus arası süre anlamlı olarak daha kısa ve 48 saat içindeki başarılı abortus oranı daha yüksek, ayrıca her iki rejimde, ateş dışında, yan etkilerin insidansları benzer bulunmuştur. Bununla beraber, ateş, son ilaç dozundan sonra, 24 saat içerisinde normale dönmüştür[61].

Vajinal mizoprostol uygulamasında oral uygulamaya göre ilaç başlangıcından abortusa kadar geçen süre daha kısa ve oksitosin infüzyonu gereksinimi daha azdır[62].

Birinci üçay abortusları için daha fazla doz mizoprostol (800 µg) gerekirken, üçüncü üçayda



Şekil 4: Mizoprostolün değişen gebelik haftalarında uterus kontraksiyonlarını başlatacak güvenli "tek" dozları[63].

doğum indüksiyonu için gereken doz 25 ila 50 µg'dır ve bu bir paradokstur. İkinci üçay doğum indüksiyonu için gereken en uygun vajinal mizoprostol dozu 50 ila 800 µg arasındadır. Bu doz aralığında erken ikinci üçayda yüksek dozlar gerekebilir. Fakat geç ikinci üçayda ise düşük dozlar yeterli olabilir. İlacın dozu ve alım sıklığı arttıkça ilaç uygulaması ile abortus arası süre kısalmaktadır (Şekil 4)[1,63].

3. ÜÇAYDA MİZOPROSTOL

Doğum İndüksiyonu

Doğum indüksiyonu annede ve yenidoğanda ölüm ve ciddi hastalık riskini düşürmek amacıyla yapılan, yaygın obstetrik uygulamalardan bir tanesidir. Doğum indüksiyonunun başarısı, sadece fizyolojik mekanizmalara değil, servikal faktörlere de bağlıdır. Uygun olmayan bir serviks, başarılı bir doğum indüksiyonu için en büyük engel olabilir. Doğum indüksiyonu için etkili, anne ve fetus için güvenli, ucuz bir farmakolojik ajanın bulunması birçok klinik araştırmanın amacı olmuştur.

Miadında doğum indüksiyonunda mizoprostol kullanımı ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmada (1993), mizoprostolün güvenli ve uygun maliyetli bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bundan sonra yapılan, rastgele gruplanmış kontrollü çalışmaları da içeren daha kapsamlı birçok çalışmada, bu bulgular doğrulanmakla kalmamış, ayrıca mizoprostolün plasebo ya da diğer prostaglandinlerden daha etkili olduğu, bunun yanı sıra kontrol grubu ile kıyaslandığında ilk 24 saatte daha yüksek vajinal doğum oranlarına, daha kısa indüksiyon-doğum aralığına ve anlamlı olarak daha düşük sezaryen oranlarına neden olduğu gösterilmiştir[64–67].

Doğum indüksiyonu için mizoprostolün oral, vajinal, intraservikal, dilaltı olarak farklı kullanım şekilleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır[68–73]. Tüm kullanım şekilleri başarılı olmakla beraber, vajinal mizoprostol uygulamasında indüksiyon-doğum aralığı daha kısa, kullanılan mizoprostol doz miktarı ve oksitosin kullanım gereksinimi daha az olarak bulunmuştur[68,70]. Mizoprostolün jel formunda tablet formuna göre, uterus kasılmasında anormallik daha az, indüksiyon-travay ve indüksiyon-doğum aralığı daha uzundur[71].

Mizoprostolün güvenilirliği çok önemli bir konudur. Bazı çalışmalarda uterusta taşisistol ve hiperstimulasyon sıklığında artış, bazılarında da uterus rüptürü bildirilmiştir[74–76]. Uterus hiperstimülasyon insidansı daha düşük olduğu için güvenilir olarak, çoğunlukla 25 µg'lık vajinal doz önerilmektedir ve bu dozda 24 saat içinde doğum gerçekleşme oranı 50 µg doz ile benzerdir[64,77–81]. 50 µg'ın üstündeki dozlarda ise komplikasyon riski artmaktadır. Mizoprostolün doz aralıkları 3–6 saat arasında değişmektedir. Olası taşisistol riski nedeniyle 6 saatlik doz aralıkları tercih edilmelidir[82]. Mizoprostol travay öncesi (prematür) membran rüptürü durumunda da servikal olgunlaşmada etkindir. Oral mizoprostol yalnızca doğumu indüklemez, ayrıca düşük anne ve yenidoğan komplikasyon oranlarıyla doğumun 24 saat içinde gerçekleşmesine de neden olur[66,84].

Eski sezaryenli hastalarda PGE_2 ve oksitosine göre daha sık uterus skarı rüptürüne neden olduğundan mizoprostol önerilmez. Meta-analizlere göre, doğum indüksiyonu yapılmadan sezaryen sonrası vajinal doğum yapanlarda uterus skarı rüptür oranı % 0,2 iken mizoprostolle indüklenerek sezaryen sonrası vajinal doğum yapan hastalarda bu oran % 5,6'dır[85]. Grandmultipar gebelerde mizoprostol kullanımı, anne ve yenidoğanda yan etkilerle ilişkili değilse de, yine de bu gebelerde kullanımında çok dikkatli olunmalıdır[86,87]. İlaç uygulamasından hemen önce ve 2–3 saat sonra umbilikal, uterus ve arkuat arterlerin Doppler akım ölçümlerinin yapıldığı bir çalışmada vajinal mizoprostol veya oral prostaglandinlerin kullanımının, uteroplasental direnç artışına neden olduğu, fakat bunun umbilikal

kan akımını etkilemediği, bu nedenle mizoprostolün PGE_2 jel kadar güvenli olduğu belirtilmiştir. Mevcut verilere göre her 6 saatte bir uygulanan 25 µg mizoprostol, normal doğum indüksiyonunda PGE_2 kadar güvenlidir.

Fetal Ölüm Sonrası Doğum İndüksiyonu

Burada uterus hiperstimulasyonunun fetus üzerine olumsuz bir etki durumu söz konusu olmadığından, mizoprostol bu durum için ideal bir ilaçtır. Miadında bir gebelikteki ölü fetusta her 12 saatte bir 50 µg mizoprostol indüksiyon için yeterli bir dozdur. Ancak 2. üçay ya da erken 3. üçaydaki ölü fetuslarda daha yüksek dozlar gerekir[89,90].

DOĞUMUN ÜÇÜNCÜ FAZI

Doğum sonu kanama, annede ölüm ve ciddi hastalığın ana nedenidir. Ani gelişen, dramatik ve öngörülemez bir durumdur. Gelişmekte olan ülkelerde, her yıl 125.000 anne ölümünün ya da tüm anne ölümlerinin yaklaşık % 28'inin sebebi doğum sonu kanamadır. Bir tahmine göre, doğumda bu risk yaklaşık olarak 1/1.000'dir[91].

Uterotonik etkisinden dolayı doğum sonu kanamaların önlenmesinde ve tedavisinde mizoprostolün kullanımı araştırılmıştır (Bkz Bölüm 4 ve 16–19). WHO'nun çok merkezli olarak yürüttüğü bir çalışmada kas ya da ven içine oksitosin verilmesine göre 600 µg oral mizoprostol kullanımında daha fazla doğum sonu kanama riski, ek uterotonik ilaç ihtiyacı, titreme ve ateş tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmalardaki mizoprostol dozu 400 ila 600 µg (oral veya rektal) arasında değişmektedir. Ayrıca bu çalışmaların hiçbirinde mizoprostol kullanılan grupta doğum sonu kanama (kan kaybı > 1.000 ml) sıklığı kontrol grubundan daha az değildir. Bununla birlikte kontrol grubunda daha fazla oksitosin kullanılmıştır. Birçok kez 600 µg oral veya 400 µg rektal mizoprostolün doğum sonu kanamaları önlemede parenteral uterotoniklere göre anlamlı olarak daha az etkili olduğu bildirilmiştir[92–103]. 400–600 µg mizoprostol dozlarda titreme riski ve 400 µg'dan fazla dozlarda ateş riski anlamlı derecede artmıştır. Şu an itibariyle oral veya rektal mizoprostol konvansiyonel parenteral uterotonik ajanlar kadar etkili değildir. Özellikle düşük riskli kadınlarda doğum sonu kanamayı önlemek için titreme ve ateş riskindeki artıştan dolayı kullanımı önerilmez. Bu nedenlerden dolayı günümüzde, oksitosin veya metilergometrin yerine rutin mizoprostol kullanımını destekleyen yetersiz kanıt vardır. Dilaltı veya oral mizoprostol kullanımının uterotonik etkiyi arttırdığına dair bazı kanıtlar vardır[6,14,15]. Sezaryen doğumda kanamayı önlemeyle ilgili plasebo kontrollü bir çalışmada bukkal mizoprostol kullanımında 2 grup arasında doğum sonu kanama insidansı ve pre/postoperatif hemoglobin düzeyleri bakımından anlamlı bir fark oluşmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte mizoprostol sezaryen doğumda ek uterotonik ajan kullanım ihtiyacını azaltmıştır[104]. Burada belirtmek gerekir ki tüm bu çalışmalarda mizoprostol konvansiyonel uterotonik ajanlarla karşılaştırılmıştır. Fakat şu da trajik bir gerçektir: doğum yapan kadınların hiçbir tıbbi destek almadığı dünyanın birçok yerinde konvansiyonel uterotonik ilaçlar yoktur.

Mizoprostol konvansiyonel parenteral oksitosik ajanlara göre daha az etkin olmasına ve potansiyel yan etkilerine rağmen, kullanım ve saklanma kolaylığı, uzun raf ömrü ve düşük maliyeti gibi nedenlerle uterotonik ajan olarak halen gündemdedir. Özellikle geleneksel yöntemlerle ev doğumları yapılan ve parenteral uterotonik ajanların olmadığı dünyanın az gelişmiş bölgelerinde, mizoprostol kullanımı gündemde olmaya devam etmektedir. Doğum sonu kanamaya bağlı anne ölümlerini azaltmak için, bu yörelerde mizoprostol kullanımı makul bir koruyucu stratejidir[105–107]. Hindistan'ın kırsal bölgelerindeki ev doğumlarında mizoprostol kullanımıyla ilgili NICHD denetiminde yapılan rastgele gruplanmış plasebo kontrollü bir çalışmada (Global Network for Women's and Children's Health Research), doğum sonu kanamaları önlemede oral mizoprostol kullanımının yararı hakkındaki sorular muhtemelen cevap bulacaktır[108] (Bkz Bölüm 8). Gambiya'nın kırsal bölgelerindeki ev doğumlarıyla ilgili rastgele gruplanmış kontrollü bir çalışmada, 600 µg oral mizoprostol ve ergometrin (0,5 mg, 4 tablet) karşılaştırılmıştır. Mizoprostol grubunda 500 ml'den fazla kan kaybı ve doğum sonu hemoglobin değerlerinde 2 gr /dl'den fazla azalma insidansı daha düşük bulunmuştur (mizoprostol grubunda % 16,4, ergometrin grubunda % 21,2) fakat bu fark anlamlı değildir. Mizoprostol grubunda titreme anlamlı şekilde daha fazla, ergometrin grubunda ise bulantı daha fazla olarak tespit edilmiştir[109]. Oksitosin ve metilergometrin ile durdurulamayan doğum sonu kanama kontrolünde, 1000 µg rektal mizoprostol kullanımıyla ilgili bir çalışma mevcuttur[110].

Birincil doğum sonu kanama tedavisinde 800 μg rektal mizoprostol ilk seçenek ilaç olabilir[111]. Batı Afrika'da Guinea–Bisasau'daki Bisasau adlı birincil sağlık merkezinde yapılan rastgele gruplanmış çift kör plasebo kontrollü çalışmada, dilaltı mizoprostol kullanımı sonucu doğum sonu kanama insidansında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Buna karşılık, 1.000 ml ve daha fazla kan kaybı veya 1.500 ml ve daha fazla kan kaybı oranları mizoprostol grubunda anlamlı şekilde daha az bulunmuştur. Hemoglobin konsantrasyonundaki azalma da, mizoprostol grubunda daha az olma eğiliminde saptanmıştır. İki grup arasındaki ortalama fark 0,16 mmol/litredir (-0.010/0.32 mmol/litre). Bu çalışmaya göre dilaltı mizoprostolün ciddi doğum sonu kanama sıklığını azalttığı sonucuna varılmıştır[112]. Özellikle konvansiyonel uterotonik ajanların bulunmadığı durumlarda doğum sonu kanama tedavisinde mizoprostol için en uygun doz ve kullanım yolunun saptanmasında daha fazla rastgele gruplanmış kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır[113]. Bu çalışmalarda mizoprostolün en uygun kullanım yolunun bulunması gereklidir. Meterjin veya oksitosin injeksiyonu için şırınganın olmadığı veya bu ilaçların saklanma koşullarının olmadığı durumlarda geleneksel standart uygulamalara göre mizoprostol en uygun seçenektir.

DİĞER KULLANIM YERLERİ

Mizoprostol intrauterin inseminasyon ve histeroskopi gibi prosedürlerde kullanılabilir[114–116]. Servikal gebelikte kullanımı ile ilgili bir vaka sunumu vardır. Fakat bu uygulamada çok dikkatli olunmalıdır ve birçok araştırmacı bu durumda metotreksat kullanımını tercih etmektedir[117].

SONUÇ

Doğum hekimliği pratiğinde mizoprostol en önemli ilaçlardan birisidir. Bu bölümün yazımı esnasında birinci üçayda mifepristonla kombine olarak (veya bazı vakalarda metotreksat ile birlikte) medikal gebelik sonlandırılması dışında, gebe kadında mizoprostol kullanımına FDA tarafından onay verilmemiştir. Buna rağmen uluslararası literatürde mizoprostolün ruhsat dışı kullanımı ile ilgili birçok çalışma vardır. Örneğin birinci üçayda cerrahi abortus öncesi servikal olgunlaşma için ve ikinci veya üçüncü üçayda doğum indüksiyonu için mizoprostol kullanımını destekleyen güçlü ve tutarlı kanıtlar vardır. Fakat normal doğum için mizoprostol indüksiyonunda düşük doz kullanmak ve çok dikkatli olmak gerekir. Fetal ölüm saptanan hastaların doğum indüksiyonu için ideal bir seçenektir. Parenteral uterotonik ajanlar mevcut değilse mizoprostol doğum sonu kanamaları önlemede kullanılabilir. Diğer yandan parenteral oksitosik ajanlar mevcutsa doğum sonu kanamayı önlemek için mizoprostol tercih edilmeyebilir. Dünyanın standart doğum koşullarının mevcut olmadığı (örneğin uterotonik ilaçların yokluğu) bölgelerinde doğum sonu kanama tedavisinde mizoprostol kullanımı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Oral kullanımda etki daha hızlı, yan etkiler daha fazladır. Vajinal veya rektal yoldan kullanımda ise etki süresi daha uzun, yan etkileri daha azdır. Dilaltı ve bukkal kullanım şekli ve dozu için de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonunda ACOG ve mizoprostolün üretici firması "Searle" arasındaki sayısız görüşmelerden sonra FDA mizoprostolün gebelikte kullanımıyla ilgili yeni bir endikasyon ruhsatı vermiştir. Bu yeni ruhsat "gebe kadınlarda mizoprostol kullanılmamalıdır" şeklindeki kontrendikasyon ve uyarıları revize etmiştir ve bu ifade "gebe kadınlarda NSAID riskini azaltmak için mizoprostol kullanımı kontrendikedir" şeklinde değiştirilmiştir. Artık mizoprostolün erken abortus indüksiyonu için mifeproston ile kombine kullanımı FDA tarafından onaylanmış bir rejimdir ve doğum indüksiyonu için de mizoprostol kabul görmektedir[118].

Kaynaklar

1. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001;344:38–47
2. Friedman MA. Manufacturer's warning regarding unapproved uses of misoprostol. N Engl J Med 2001;344:61
3. Barik S, Datta S, Gupta K. Misoprostol: pharmacology. In Barik S, Datta S, Gupta K, eds. Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. New Delhi: Jaypee Brothers, 2003:8–15
4. Yap-Seng Chong, Lin Lin Su, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. Obstet Gynecol Survey 2004;59:128–40
5. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or

vaginal administration. Obstet Gynecol 1997;90: 88–92
6. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002;17: 332–6
7. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. Obstet Gynecol 2003;101:968–74
8. Searle: Cytotec (misoprostol) (information package). Chicago: GD Searle & Co, 1995
9. Foote EF, Lee DR, Karim A, et al. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. J Clin Pharmacol 1995;35:384–9
10. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Obstet Gynecol 1999;93:275–80
11. Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM, et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108:25–8
12. Creinin MD, Darney PD. Methotrexate and misoprostol for early abortion. Contraception 1993;48:339–48 [Erratum, Contraception 1994; 49:99]
13. Toppozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. Int J Gynaecol Obstet 1997; 56:135–9
14. Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. Hum Reprod 2002; 17:2777–8
15. Chong YS, Chua S, Shen L, et al. Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of misoprostol given by different routes after vaginal delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113:191–8
16. Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, Varela L, Tanda R. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. Contraception 1999;59: 11–16
17. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. N Engl J Med 1998;338:1881–5
18. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. Lancet 1998;351: 1624–7
19. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:519–23
20. el-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. Hum Reprod 1995;10:475–8
21. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:561–2
22. Wu YM, Gomex-Alzugaray M, Haukkamaa M, et al. Task force on Post ovulatory Methods of Fertility Regulation (WHO). Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:524–30
23. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. N Engl J Med 1993;328:1509–13
24. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. N Engl J Med 1998;338:1241–7
25. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, et al. Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion in China, Cuba, and India: a comparative trial of mifepristone–misoprostol versus surgical abortion. Am J Obstet Gynecol 1997;176:431–7
26. McKinley C, Thong KJ, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. Hum Reprod 1993;8:1502–5
27. Baird DT, Sukcharoen N, Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. Hum Reprod 1995;10: 1521–7
28. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Termination of pregnancy at 9–13 weeks' amenorrhoea with mifepristone and misoprostol. Lancet 1998;352:542–3
29. Gouk EV, Lincoln K, Khair A, Haslock J, Knight J, Cruickshank DJ. Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days gestation. Br J Obstet

Gynaecol 1999;106:535–9
30. el-Refaey H, Rajasekar O, Abdalla M, et al. Induction of abortion with mifepristone (RU486) and oral or vaginal misoprostol. N Engl J Med 1995;332:983–7
31. Carbonell JL, Velazco A, Rodriguez Y, et al. Oral versus vaginal misoprostol for cervical priming in first-trimester abortion: a randomized trial. Eur J Contracept Reprod Health Care 2001;6:134–40
32. Tang OS, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. Contraception 2001;64:315–17
33. Creinin MD, Vittinghoff E, Galbraith S, Klaisle C. A randomized trial comparing misoprostol three and seven days after methotrexate for early abortion. Am J Obstet Gynecol 1995;173: 1578–84
34. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L, Darney PD, Tiller G. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. Contraception 1996;53:321–7
35. Creinin MD, Vittinghoff E, Schaff E, Klaisle C, Darney PD, Dean C. Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. Obstet Gynecol 1997;90:611–16
36. Creinin MD. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. Contraception 1996;54:15–18
37. Carbonell Esteve JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. 25 mg or 50 mg of oral methotrexate followed by vaginal misoprostol 7 days after for early abortion: a randomized trial. Gynecol Obstet Invest 1999;47:182–7
38. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. N Engl J Med 1995;333:537
39. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. Contraception 1998;57:83–8
40. Lewis JH. Summary of the 29th meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee, Food and Drug Administration, June 10, 1985. Am J Gastroenterol 1985;80:743–5
41. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. Lancet 1991;338:1233–6
42. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Fernandez C. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. Contraception 1997;55:165–8
43. Creinin MD, Vittinghoff E. Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion: a randomized controlled trial. JAMA 1994;272:1190–5
44. Bugalho A, Bique C, Almeida L, et al. Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. Obstet Gynecol 1994;83:729–31
45. Ngai SW, Yeung KC, Lao T, et al. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. Contraception 1995;51:347–50
46. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. Obstet Gynecol 1998;92:795–8
47. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Evacuation interval after vaginal misoprostol for preabortion cervical priming: a randomized trial. Obstet Gynecol 1999;94:431–4
48. Xu J, Chen H, Ma T, et al. Termination of early pregnancy in the scarred uterus with mifepristone and misoprostol. Int J Gynaecol Obstet 2001;72:245–51
49. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Role of sublingual misoprostol for cervical ripening prior to vacuum aspiration in first trimester interruption of pregnancy. Contraception 2003;67:213–17
50. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol for preabortion cervical ripening in firsttrimester pregnancy termination. Contraception 2003;67:295–7
51. Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Misoprostol in the management of missed abortion. Int J Gynaecol Obstet 1997;56:263–6
52. Wakabayashi M, Tretiak M, Kosasa T, et al. Intravaginal misoprostol for medical evacuation of first trimester missed abortion. Prim Care 1998;5:176
53. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. Obstet Gyneco1 1997;89:768–72
54. Henshaw RC, Cooper K, el-Refaey H, et al. Medical management of miscarriage: nonsurgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. Br Med J 1993;306:894–5
55. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, et al. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conserva-

tive management using misoprostol. Fertil Steril 1999;71:1054–9
56. Bugalho A, Bique C, Almeida L, et al. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. Stud Fam Plann 1993;24:319–23
57. Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, et al. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second- trimester abortion. Obstet Gynecol 1997; 90:896–900
58. Dickinson JE, Godfrey M, Evans SF. Efficacy of intravaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Med 1998;7:115–19
59. Wong KS, Ngai CS, Wong AY, et al. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy: a randomized trial. Contraception 1998;58: 207–10
60. Munthali J, Moodley J. The use of misoprostol for mid-trimester therapeutic termination of pregnancy. Trop Doct 2001;31:157–61
61. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, et al. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. Hum Reprod 2000;15:709–12
62. Gilbert A, Reid R. A randomised trial of oral versus vaginal administration of misoprostol for the purpose of mid-trimester termination of pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2001;41: 407–10
63. Fiala C, Weeks A. Misoprostol in obstetrics and gynaecology, summary of evidence, www.misoprostol.org
64. Hofmeyr GJ. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy (Cochrane review). Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software, 1999
65. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z.Misoprostol for induction of labour: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:798–803
66. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM, et al. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet Gynecol 1997;89:909–12
67. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, et al. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1997:89:633–42
68. Toppozada MK, Anwar MY, Hassan HA, et al. Oral or vaginal misoprostol for induction of labour. Int J Gynaecol Obstet 1997;56:135–9
69. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, et al. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. Obstet Gynecol 1998;92:810–13
70. Nopdonrattakoon L. A comparison between intravaginal and oral misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res 2003;29:87–91
71. Liu HS, Chu TV, Chang YK, et al. Intracervical misoprostol as an effective method of labor induction at term. Int J Gynaecol Obstet 1999;64:49–53
72. Shetty A, Mackie L, Danielian P, et al. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:645–50
73. Shetty A, Daliellan P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labour at term. Am J Obstet Gynecol 2002;186:72–6
74. Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1237–40
75. Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. Obstet Gynecol 1997;89:832–3
76. Wing DA, Lovett 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
77. Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, et al. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. Am J Obstet Gynecol 1997;177: 364–9; discussion 369–71
78. Srisomboon J, Tongsong T, Tosiri V. Preinduction cervical ripening with intravaginal prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol: a randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res 1996;22:119–24
79. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:158–64
80. Diro M, Adra A, Gilles JM, et al. A doubleblind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor

induction. J Matern Fetal Med 1999;8:114–18
81. Meydanli MM, Caliskan E, Burak F, et al. Labor induction post-term with 25 micrograms vs. 50 micrograms of intravaginal misoprostol. Int J Gynaecol Obstet 2003;81:249–55
82. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction [Erratum). Am J Obstet Gynecol 1997;176:1423
83. Ngai SW, To WK, Lao T, et al. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. Obstet Gynecol 1996;87: 923–6
84. Shetty A, Stewart K, Stewart G, et al. Active management of term prelabour rupture of membranes with oral misoprostol. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:1354–8
85. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1535–42
86. Bique C, Bugalho A, Bergstrom S. Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:198–201
87. Induction of labor. ACOG Practice Bulletin 10. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1999
88. Urban R, Lemancewicz A, Urban J, et al. Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;106:20–4
89. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. Am J Obstet Gynecol 1994;171:538–41
90. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergstrom S. Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74: 194–8
91. Drife J. Management of postpartum hemorrhage. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:275–7
92. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. Lancet 2001;358:689–95
93. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, et al. A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:971–5
94. Hofmeyr GJ, Nikodem C, de Jager M, et al. Oral misoprostol for labour third stage management: randomised assessment of side effects (part 2). Proceedings of the 17th Conference on Priorities in Perinatal Care in South Africa, 1998:53–4
95. Surbek DV, Fehr PM, Hosli I, et al. Oral misoprostol for third stage of labor: a randomized placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 1999; 94:255–8
96. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, et al. Side-effects of oral misoprostol in the third stage of labour – a randomised placebocontrolled trial. S Afr Med J 2001;91:432–5
97. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gulmezoglu AM, et al. 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;106:304–8
98. Cook CM, Spurrett B, Murray H. A randomized clinical trial comparing oral misoprostol with synthetic oxytocin or syntometrine in the third stage of labour. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999;39:414–19
99. Amant F, Spitz B, Timmerman D, et al. Misoprostol compared with methylergometrine for the prevention of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised trial. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:1066–70
100. el-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, et al. 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
101. Ng PS, Chan AS, Sin WK, et al. A multicentre randomized controlled trial of oral misoprostol and 1M syntometrine in the management of the third stage of labour. Hum Reprod 2001;16: 31–5
102. Kundodyiwa TW, Majoko F, Rusakaniko S. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet 2001;75:235–41
103. Caliskan E, Oilbaz B, Meydanli MM, et al. Oral misoprostol for the third stage of labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2003;101:921–8
104. Hamm J, Russel Z, Botha T, et al. Buccal misoprostol to prevent hemorrhage at cesarean

delivery: a randomized study. Am J Obstet Gynecol 2005;192: 1404–6
105. Joy SD, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol use during the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet 2003;82:143–52
106. Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate postpartum period. Obstet Gynecol 1997;90:703–4
107. Chong YS, Chua S, El-Refaey H, et al. Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral misoprostol and intramuscular syntometrine. Br J Obstet Gynaecol 2001;108:41–7
108. Kodkany BS, Derman RJ, Goudar SS, et al. Initiating a novel therapy in preventing postpartum hemorrhage in rural India: a joint collaboration between the United States and India. Int J Fertil 2004;49:91–6
109. Walraven G, Blum J, Dampha Y, et al. Misoprostol in the management of the third stage of labor in the home delivery setting in rural Gambia: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 2005;112:1277–83
110. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, et al. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. Obstet Gynecol 1998;92:212–14
111. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum hemorrhage. Cochrane Database of systematic reviews 2003. 1. A meta analysis of randomized trials on the use of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2003;1:CD003249
112. Høj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea–Bissau: randomised double blind clinical trial. Br Med J 2005:331:723–8
113. Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO. Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet 2003;80: 67–8
114. Ngai S, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. Hum Reprod 1997;12:2373–5
115. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. Obstet Gynecol 1999;94:427–30
116. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial (1). Obstet Gynecol 2000;96:890–4
117. Mendilcioglu I, Zorlu, CG, Simsek M. Successful termination of cervical pregnancy with misoprostol. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;106:96
118. New US Food and Drug Administration Labeling on Cytotec (Misoprostol) Use and Pregnancy. ACOG Committee Opinion 283. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003