Comparison between 400&800 microgram rectal misoprostol to prevent PPH when used before cesarean section immediately

Dr. Ahmad hasan Yousef[*]
Dr.Thawra Naiseh [**]
Manal Baddour[***]

(Received 20 / 4 / 2022. Accepted 22 / 5 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Postpartum hemorrhage (PPH) remains a common cause of maternal mortality worldwide. Medical intervention plays an important role in the prevention and treatment of PPH. Misoprostol, a prostaglandin E1 analogue with strong uterotonic properties, has been suggested as an alternative to injectable uterotonic agents for preventing PPH following vaginal or cesarean deliveries.

Aim: This study was designed to compare the effectiveness of administration of different doses of rectal misoprostol before cesarean section to reduce intra- and postoperative blood loss.

Materials and Methods: A prospective, randomized, observational, descriptive clinical trial conducted at Obstetrics and Gynecology Department in Tishreen University Hospital, Lattakia, during the period from February 2020 to February 2021. The study included 160 term pregnant woman scheduled for elective cesarean section where participants received either 400- or 800-µg misoprostol rectally before cesarean section. Primary outcome measures were estimated amount of intraoperative and postoperative (2 hours) blood loss and changes in hemoglobin and hematocrit levels 3 hours after delivery.

Results: Intraoperative and postoperative blood loss was significantly lower in patients who received 800-µg misoprostol (345 ± 147 ml) than those who received 400-µg (460 ± 150 ml). The differences between the preoperative and postoperative hematocrit and hemoglobin values were significantly lower in in patients who received 800-µg misoprostol than those who received 400-µg. The incidence of side effects as fever and chills was higher in patients who received 800-µg misoprostol.

Admissions to the neonatal intensive care unit and Apgar scores at 1 and 5 minutes were comparable between the 2 groups.

Conclusion: Rectal administration of 800-µg misoprostol for the prevention of post-partum hemorrhage and decreasing intraoperative blood loss during caesarian section is a good alternative to 400-µg.

Keywords: cesarean section, misoprostol, post-partum hemorrhage, rectal

[*]**Professor- Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

[**]**Professor- Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

[***]**Master Student- Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. manal.baddour@tishreen.edu.sy**

المقارنة بين 400 و 800 ميكروغرام من الميزوبروستول عبر الشرج للوقاية من نزوف الخلاص عند اعطائها قبل القيصرية مباشرة

د.أحمد حسن يوسف*

د. ثورة نعيسة**

منال بدور***

(تاريخ الإيداع 20 / 4 / 2022. قُبِل للنشر في 22 / 5 / 2022)

□ ملخّص □

الهدف: صُمِّمت هذهِ الدراسةُ لمقارنةِ فعاليَّةِ إعطاءِ جرعاتٍ مختلفةٍ من ميزوبروستول عبر الشرج قبل العمليَّةِ القيصريَّةِ لتقليلِ فقدِ الدَّمِ أثناءَ وبعد العملية الجراحية.

الطرق: كانت هذهِ تجربةً سريريَّةً وصفيَّةً مستقبليَّةً عشوائيَّةً قائمةً على الملاحظة أجريت في قسم التوليدِ وأمراض النساء في مستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، خلال الفترة من شباط 2020 إلى شباط 2021. شملت الدراسة 160 امرأةً حاملاً بتمام الحمل مجدولةً لولادةٍ قيصريَّةٍ اختياريَّةٍ حيث تلقَّت المشاركات إمَّا 400 أو 800 ميكروغرام من ميزوبروستول عبر الشرج قبل العمليَّةِ القيصريَّةِ. كانت النتائجُ الأساسيَّةُ هي كميَّةُ فقدانِ الدَّمِ أثناءَ العمليَّةِ وفي غضون ساعتين بعدها والتغيُّراتُ في مستوياتِ الخضاب والهيماتوكريت بعد 3 ساعة من الولادة.

النتائج: كان فقدُ الدَّمِ أثناءَ الجراحةِ وبعدها أقلَّ بشكلٍ هامٍّ إحصائياً في المريضات اللواتي تلقينَ 800 ميكروغرام من الميزوبروستول (345 ± 147 مل) من اللواتي تلقين400 ميكروغرام (460 ± 150 مل). كانت الفروق بين قيم الهيماتوكريت والخضاب قبل الجراحة وبعدها أقلَّ بشكلٍ ملحوظٍ في المريضات اللواتي تلقينَ 800 ميكروغرام من الميزوبروستول من اللواتي تلقين400 ميكروغرام. كانَ معدَّلُ حدوثِ الآثارِ الجانبيَّةِ مثل الحمَّى والعرواءات أعلى في المريضات اللواتي تلقينَ 800 ميكروغرام من الميزوبروستول . لم يكن هنالك فرقٌ هامٌّ إحصائياً في القبول في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة ومشعر أبغار في الدقيقة 1 والدقيقة 5 بين المجموعتين.

الخلاصة: يعتبر إعطاءُ 800 ميكروغرام من الميزوبروستول عن طريق الشرج للوقاية من نزف الخلاص وتقليلِ فقدِ الدم أثناء العملية القيصريَّةِ بديلاً جيداً عن 400 ميكروغرام.

الكلمات المفتاحية: الولادة القيصرية، الميزوبروستول، نزف الخلاص، إعطاء عبر الشرج.

***أستاذ – قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

****أستاذ – قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

*****طالبة ماجستير –قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

مقدمة:

وفقاً لمنظمة الصحة العالمية: ماتزال نزوف الخلاص من أهم اسباب الوفيات و المراضة الوالدية حول العالم .يقدر معدل حدوثها 6.4% من القيصريات . ذكرت منظمة الصحة العالمية أنه في عام 2015 حدثت حوالي 303 الاف حالة وفاة والدية في جميع انحاء العالم و نتج 25% من هذه الوفيات عن نزوف الخلاص، لذلك تعد نزوف الخلاص من أهم اسباب الوفيات الوالدية و يجب الوقاية منها. من المعروف أن 40% فقط من حالات نزوف الخلاص تملك عوامل خطر محددة (المستوى الاجتماعي و الاقتصادي ، العرق ، غياب المراقبة و المتابعة خلال الحمل ،الحمل المتعدد ، الانسمام الحملي ، الاستسقاء الأمينيوسي ، طريقة الولادة (القيصرية)) ، ولذلك تم استخدام مجموعة واسعة من التداخلات من أجل الوقاية والعلاج من نزوف ويمكن تصنيف هذه التداخلات على انها محافظة (دوائية)أو تداخلات جراحية . أظهرت العديد من الدراسات أن ميزوبروستول هو الأكثر فعالية في الوقاية من نزوف الخلاص من الأدوية الأخرى وبينت أهمية إعطائه مباشرة قبل القيصرية على طاولة العمليات وقبل شق الجلد ،ووجود اختلاف بفعالية الميزوبروستول على حسب جرعته المعطاة.

أهمية البحث وأهدافه:

بأخذ فوائد الميزوبروستول المستقيمي للوقاية من نزف الخلاص بعين الاعتبار عند اعطائه قبل القيصرية وتحديد الجرعة الأنسب لتحقيق هذا الهدف.

الهدف الأساسي: تحديد الجرعة الأنسب للميزوبروستول عند اعطائه شرجياً قبل القيصرية مباشرة.

الهدف الثانوي: دراسة الأثار الجانبية لكل جرعة من الميزوبروستول و الحوادث التي قد تنجم عن هذا الاستخدام الوقائي

طرائق البحث ومواده:

شريحة المرضى: تألّفت عيِّنةُ البحثِ من السيدات الحوامل المقبولات في قسم التوليد وأمراض النساء بمستشفى تشرين الجامعي من أجل الولادة القيصرية خلال الفترة ما بين شباط 2021– شباط 2022. ويحقق معايير الإشتمال التالية: 1– عمر الحمل عند الولادة يعادل أو يزيد عن 36 أسبوع أبتدءاً من تاريخ أخر طمث. 2– حمل مفرد.

متغيرات البحث: تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت. وتم التعبير عن المتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

منهجية البحث: تمّ جمع البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ استقبالي (prospective) وكانت جميع المشاركات في البحث على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهنّ الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية (الشكل 5). لم تواجه هذه الدراسة تحدياتٍ أخلاقيةٍ خطيرةٍ حيث أنّ العلاج الوقائي بميزوبروستول الشرجي هو ممارسةٌ طبيةٌ روتينيةٌ مُوصى بها للوقاية من نزف الخلاص.حث تم تقسيم العينة الى مجموعتين:المجموعة الأولى سيدات يتلقين جرعة 400 ميكروغرام من الميزوبروستول، والمجموعة الثانية سيدات يتلقين جرعة 800 ميكروغرام.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

1–الحوامل مع مشاكل في تخثر الدم .

2-سوابق نزف خلاص.

3-المريضات مع عوامل خطر موجودة قبل الولادة والمرتبطة مع زيادة حقيقية في نزف الخلاص(انفكاك المشيمة، المشيمة المنزاحة، حمل متعدد، ارتفاع ضغط حملي أو ما قبل إرجاج – إرجاج،استسقاء أمنيوسي).

4- المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاطات خطيرة أثناء الولادة القيصرية.

5-المريضات اللواتي لديهنَّ مضاد استطباب للبروستاغلاندينات مثل الربو القصبي الشديد أو التحسُّس على ميزوبروستول.

6-رفض المريضة الدخول في الدراسة

الدراسة الاحصائية: رصدية وصفية استقبالية

- ✓ إحصاء وصفي :Description Statistical

مقاييس النزعة المركزية (Central Tendency) ومقاييس التشتت، التكرارات (Frequencies).

النسب المئوية (Percentile Values).

- ✓ إحصاء استدلالي: Inferential Statisticalبالاعتماد على قوانين الإحصاء
- ✓ اختبار One Way ANOVAللمقارنة بين متوسط عدة مجموعات مستقلة.
- ✓ اختبار Chi-Square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية.
- ✓ تم تقدير الخطر النسبي RR بين البدينات والوزن الطبيعي من خلال استخدام log-binomial regression مع التعديل للعوامل ما قبل الولادة، حول الولادة والمتعلقة بالوليد.
- ✓ تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5%

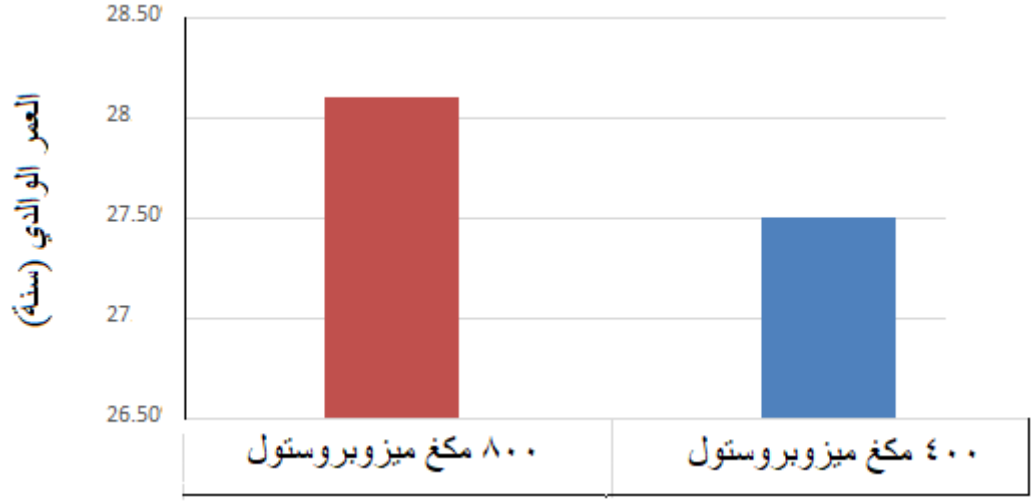
• شارك في البحث 160مريضة من المريضات الحوامل اللواتي تم قبولهن وولادتهن في قسم التوليد وأمراض النساء في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 1/2/2021 ولغاية 1/2/2022 وبحمل وحيد بعمر حملي أكثر من 36 أسبوع حملي والمحققات معايير الاشتمال في البحث . اعتماد البرنامج IBM SPSS statisticsVersion20الحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج

النتائج والمناقشة:

• **1-العمر الوالدي:** بلغ متوسِّطُ عمرِ الحواملِ اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي 27.5 ± 2.1 سنة، بمجال تراوح ما بين 18 – 36 سنة، ومتوسّط عمر الحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي 28.1 ± 2.4 سنة، بمجال تراوح ما بين 18 – 35 سنة. يوضّح الجدول (5) والشكل (7) مقارنةً لمتوسّط العمر الوالدي وفقاً للعلاج الوقائي المستخدم.

المتغيّر	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		t-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
العمر (سنة) متوسّط ± انحراف معياري	27.5 ± 2.1	28.1 ± 2.4	1.457	0.147

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط العمر بين الحوامل المعالجات وقائيًّاً بـ 400 مكغ ميزوبروستول شرجي والمعالجات وقائياً بـ 800 مكغ ميزوبروستول شرجي (P= 0.147).



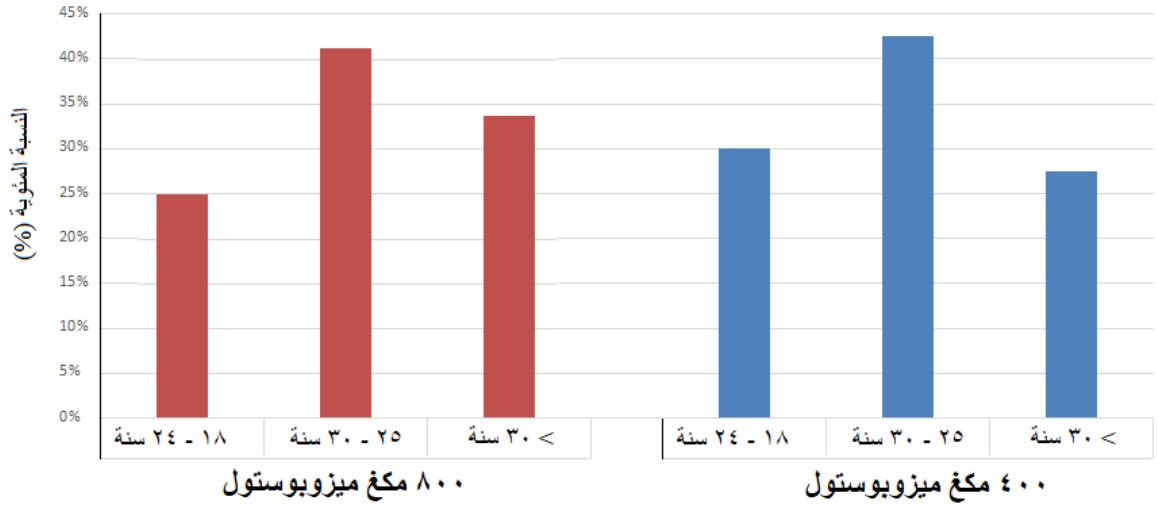
الشكل (7): متوسّط العمر الوالدي وفقاً لجرعة ميزوبروستول

يوضّح الجدول (6) والشكل (8) مقارنةً لتوزّع مجموعتي البحث وفقاً للفئات العمرية الوالدية.

الجدول (6): توزّع مجموعتي البحث وفقاً للفئات العمرية الوالدية

العمر الوالدي	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		X^2-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
18 – 24 سنة	24 (%30)	20 (%25)	0.889	0.641
25 – 30 سنة	34 (%42.5)	33 (%41.3)		
> 30 سنة	22 (%27.5)	27 (%33.7)		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع مجموعتي البحث وفقاً للفئات العمرية الوالدية (P>0.05).



الشكل (8): توزّع مجموعتي البحث وفقاً للفئات العمرية الوالدية

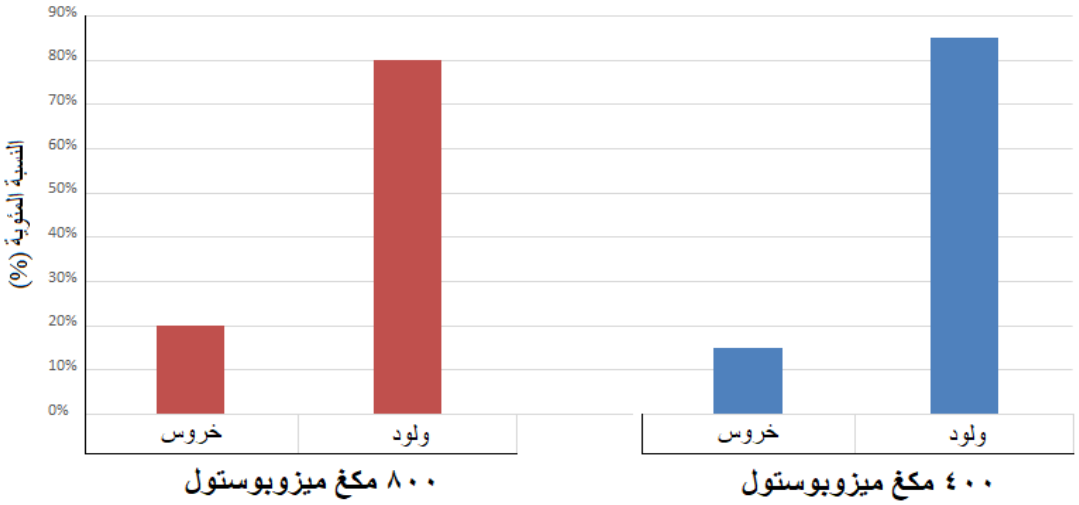
2-السوابق الولادية:

كانت غالبية الحوامل في البحث ولودات. يوضّح الجدول (7) والشكل (9) توزّع مجموعتي البحث وفقاً للسوابق الولادية.

الجدول (7): توزّع مجموعتي البحث وفقاً للسوابق الوالدية

السوابق الوالدية	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		X^2-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
خروس	(%15) 12	(%20) 16	0.693	0.405
ولود	(%85) 68	(%80) 64		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع مجموعتي البحث وفقاً للسوابق الولادية (P= 0.405).



الشكل (9): توزّع مجموعتي البحث وفقاً للسوابق الولادية

3-العمر الحملي عند الولادة:

بلغ متوسِّطُ العمر الحملي للنساء اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي 38.5 ± 1 أسبوع، بمجال تراوح ما بين 37 – 41 أسبوع، ومتوسّط عمر الحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي 38.7 ± 0.9 أسبوع، بمجال تراوح ما بين 37 – 41 أسبوع.

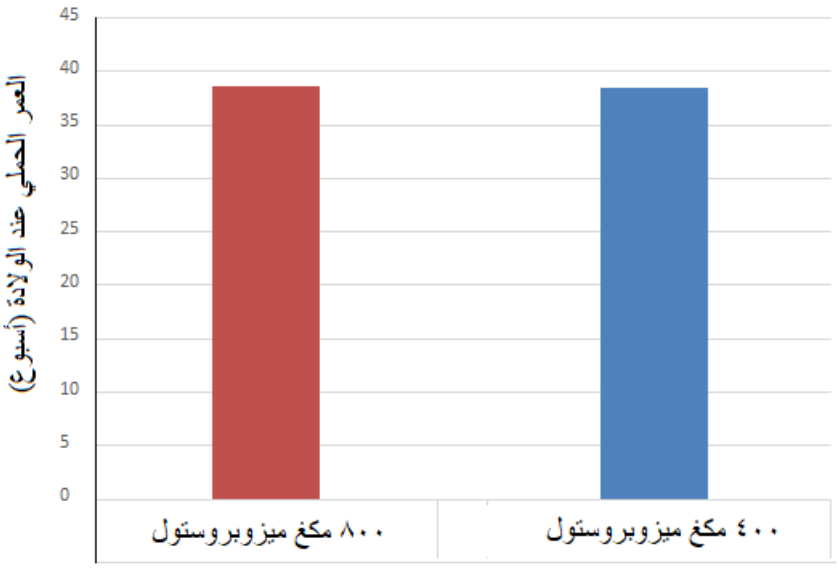
يوضّح الجدول (8) والشكل (10) مقارنةً لمتوسّط العمر الحملي عند الولادة وفقاً لجرعة ميزوبروستول

.

الجدول (8): مقارنة متوسّط العمر الحملي عند الولادة وفقاً لجرعة ميزوبروستول

المتغيّر	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		t-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
العمر الحملي (أسبوع) متوسّط ± انحراف معياري	1 ± 38.5	0.9 ± 38.7	1.329	0.185

لم يكن هنالك فرق هام إحصائيًّا في متوسّط العمر الحملي عند الولادة القيصرية بين النساء اللواتي تلقين ميزوبروستول شرجي بجرعة 400 مكغ أو 800 مكغ (P= 0.185).



الشكل (10): متوسّط العمر الحملي عند الولادة وفقاً لجرعة ميزوبروستول

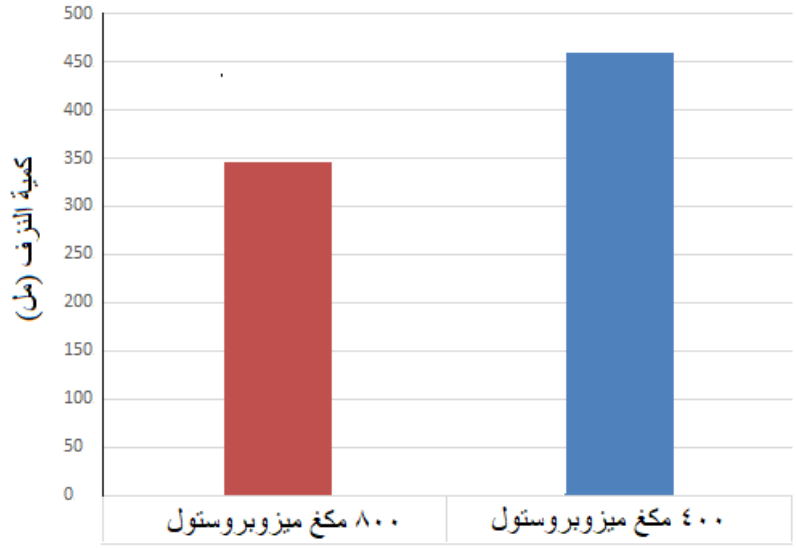
4-كميَّةُ النَّزف:

بلغ متوسّط كميَّةُ النزف عند الحوامل اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي 460 ± 150 مل، بمجال تراوح ما بين 128 – 1235 مل، وعند الحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي 345 ± 147 مل، بمجال تراوح ما بين 150 – 1100 مل. يوضّح الجدول (9) والشكل (11) مقارنةً لمتوسّط كميّة النزف وفقاً لجرعة ميزوبروستول المستخدمة.

الجدول (9): مقارنة متوسّط كميَّة النزف وفقاً لجرعة ميزوبروستول

المتغيّر	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		t-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
كميَّة النزف (مل) متوسّط ± انحراف معياري	460 ± 150	345 ± 147	4.897	<0.001

كان متوسِّطُ كميَّة النزف عند الحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي أقلّ بفرق هام إحصائياً مقارنةً بالحوامل اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي (P<0.001).



الشكل (11): مقارنة لمتوسّط كميّة النزف وفقاً لجرعة ميزوبروستول المستخدمة

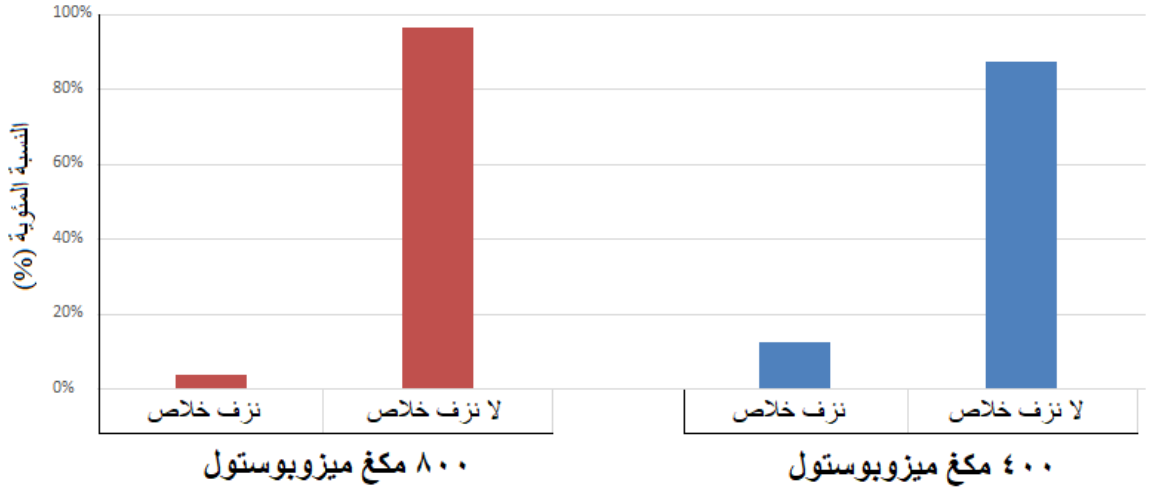
5-حدوث نزف الخلاص:

حدث نزف الخلاص (PPH) المعرَّف بأنَّهُ نزف يتجاوز 1000 مل بعد الولادة القيصرية لدى 12.5% من اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي ولدى 3.7% من اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي كما هو موضَّح في الجدول (10) والشكل (12).

الجدول (10): توزّع مجموعتي البحث وفقاً لحدوث نزف الخلاص

حدوث PPH	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		X^2-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
نعم	10 (12.5%)	3 (3.7%)	4.103	0.042
لا	70 (87.5%)	77 (96.3%)		

حدث نزف الخلاص عند الحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي بنسبةٍ أقلّ مقارنةً بالحوامل اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي بفرق هام إحصائياً (P<0.05).



الشكل (12): توزّع مجموعتي البحث وفقاً لحدوث نزف الخلاص

6-الخضاب:

يوضّح الجدول (11) مقارنةً لقيم الخضاب وفقاً للعلاج الوقائي المستخدم.

الجدول (11): مقارنة متوسّط الخضاب وفقاً لجرعة ميزوبروستول

المتغيّر	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		t-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
الخضاب قبل الولادة (غ/دل)	1 ± 10.8	1.1 ± 11	1.203	0.230
الخضاب بعد الولادة (غ/دل)	1.1 ± 10.2	1.1 ± 10.4	1.149	0.251
مقدار التغيّر في الخضاب (غ/دل)	0.08 ± 0.58 -	0.1 ± 0.55-	2.095	0.037

بالرغم من عدم وجود فرق هام إحصائياً في متوسِّط تركيز الخضاب قبل الولادة القيصرية ومتوسِّط تركيز الخضاب بعد الولادة القيصرية بين مجموعتي البحث، فقد كان متوسِّطُ مقدار الانخفاض في تركيز الخضاب بعد الولادة القيصرية أكبر لدى الحوامل اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي مقارنةً بالحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ (P=0.037).

7-الهيماتوكريت:

يوضّح الجدول (12) مقارنةً لقيم الهيماتوكريت وفقاً للعلاج الوقائي المستخدم.

الجدول (12): مقارنة متوسّط الهيماتوكريت وفقاً لجرعة ميزوبروستول

المتغيّر	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		t-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
الهيماتوكريت قبل الولادة (%)	33 ± 2.1	32.7 ± 1.9	0.947	0.344
الهيماتوكريت بعد الولادة (%)	32.1 ± 2.3	32.3 ± 2	0.586	0.558
مقدار التغيّر في الهيماتوكريت (%)	0.9- ± 0.1	0.49- ± 0.08	28.6	<0.001

بالرغم من عدم وجود فرق هام إحصائياً في متوسِّط الهيماتوكريت قبل الولادة القيصرية ومتوسِّط الهيماتوكريت بعد الولادة القيصرية بين مجموعتي البحث، فقد كان متوسِّطُ مقدار الانخفاض في الهيماتوكريت بعد الولادة القيصرية أكبر لدى الحوامل اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي مقارنةً بالحوامل اللواتي تلقين 800 مكغ (P<0.001).

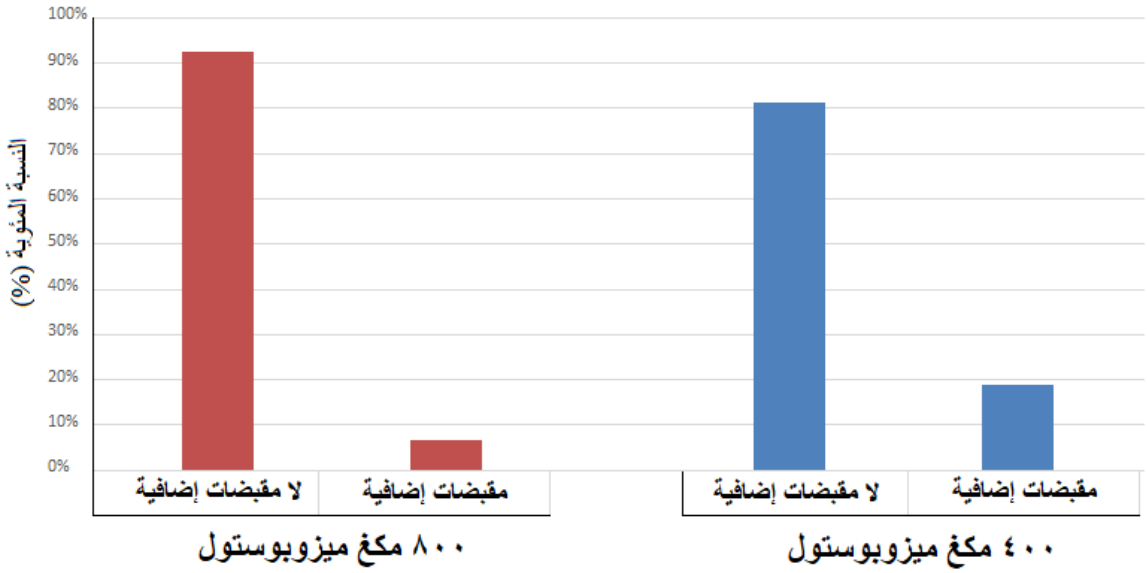
8-الحاجة لاستخدام المزيد من أوكسيتوسين:

كان هنالك حاجة لاستخدام جرعات إضافية من أوكسيتوسين لدى 18.8% من اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول شرجي ولدى 7.5% من اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي كما هو موضَّح في الجدول (13) والشكل (13).

الجدول (13): توزّع مجموعتي البحث وفقاً للحاجةِ إلى جرعاتٍ إضافيَّةٍ من أوكسيتوسين

جرعاتٍ إضافيَّةٍ من أوكسيتوسين	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		X^2-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
نعم	15 (18.8%)	6 (7.5%)	4.44	0.035
لا	65 (81.2%)	74 (92.5%)		

احتاجت السيداتُ اللواتي تلقينَ 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل القيصرية إلى جرعاتٍ إضافيَّةٍ من مقبضات الرحم (أوكسيتوسين) بشكلٍ أقلَّ مقارنةً بالسيداتِ اللواتي تلقينَ 400 مكغ (P= 0.035).



الشكل (13): توزّع مجموعتي البحث وفقاً للحاجةِ إلى جرعاتٍ إضافيَّةٍ من أوكسيتوسين

9-مشعر أبغار:

قمنا بمقارنة متوسِّط مشعر أبغار في كلٍّ من الدقيقة الأولى والدقيقة الخامسة بين مجموعتي البحث كما هو موضَّحٌ في الجدول (14).

الجدول (14): مقارنة مشعر أبغار في الدقيقة 1 والدقيقة 5 وفقاً لجرعة ميزوبروستول

المتغيّر	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		t-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
مشعر أبغار في الدقيقة 1	1.2 ± 8.5	1.15 ± 8.7	1.076	0.283
مشعر أبغار في الدقيقة 5	0.3 ± 9.6	0.4 ± 9.4	0.446	0.656

لم يكن هنالك فرقٌ هامٌّ إحصائياً بين مجموعتي البحث من ناحية حالة الوليد الصحيَّة المتمثِّلة بمشعر أبغار في الدقيقة الأول (P=0.283) والدقيقة الخامسة (P=0.565).

10-التأثيرات الجانبية الدوائية

يوضِّحُ الجدولُ (16) والشكل (15) توزُّع مجموعتي البحث وفقاً لحدوثِ التأثيراتِ الجانبيَّةِ الدوائيَّةِ.

الجدول (16): توزّع مجموعتي البحث وفقاً لحدوث التأثيراتِ الجانبيَّةِ الدوائيَّةِ

التأثيرات الجانبية الدوائية	ميزوبروستول شرجي قبل القيصرية		X^2-test	P-value
	جرعة 400 مكغ (80 مريضة)	جرعة 800 مكغ (80 مريضة)		
عرواءات	4 (%5)	12 (%15)	4.44	0.035
حمى	2 (%2.5)	9 (%11.3)	4.783	0.028
إقياء	3 (%3.7)	5 (%6.3)	0.526	0.468

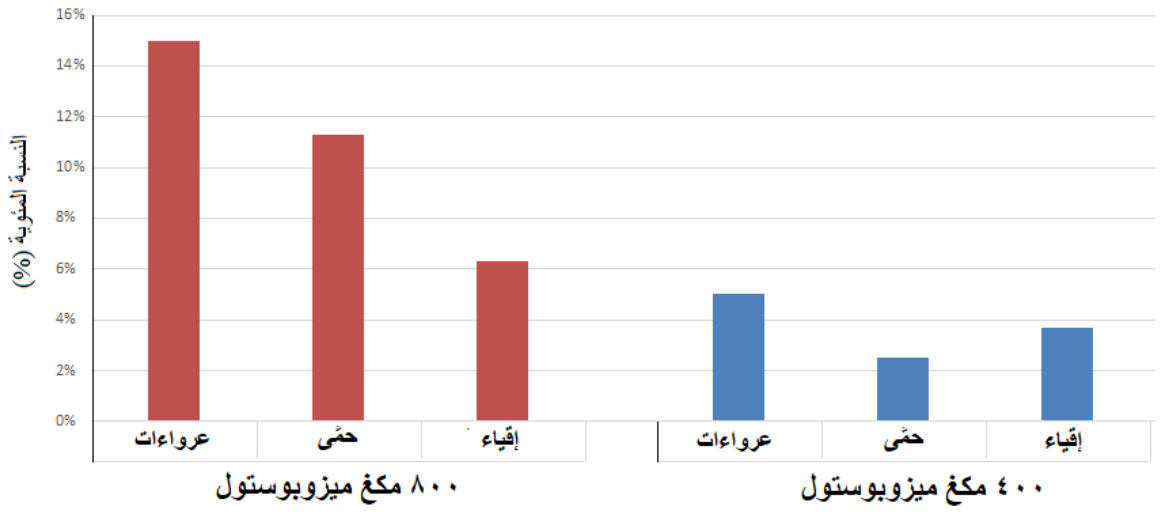
. حدثت العرواءات والحمَّى لدى المريضات اللواتي تلقين جرعة 800 مكغ من ميزوبروستول الشرجي أكثر بفرق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات اللواتي تلقين جرعة 400 مكغ .

(P<0.05)

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث فيما يتعلّق بحدوث الإقياء . .

(P>0.05)

لم يتم تسجيل اضطرابات قلبية أو دورانية لدى مريضات البحث.



الشكل (15): توزُّع مجموعتي البحث وفقاً لحدوثِ التأثيراتِ الجانبيَّةِ الدوائيَّةِ

في دراستنا، أدَّى إعطاء 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة إلى انخفاضٍ هامٍّ إحصائياً في فقد الدم خلال ساعتين من العمليَّة القيصرية مقارنةً بإعطاء 400 مكغ. حدث نزف الخلاص (المعرَّف بأنَّه فقد دم > 1000

مل) لدى 3.7% من مجموعة 800 مكغ ميزوبروستول ولدى 12.5% من مجموعة 400 مكغ ميزوبروستول بفرق هام إحصائياً (P=0.042). كان مقدار الانخفاض في كلٍّ من الخضاب والهيماتوكريت بعد 3 ساعة من الجراحة في مجموعة 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج أقلّ مقارنةً مع مجموعة 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج بفرقٍ هامٍ إحصائياً.

استخدمت معظم الدراسات السابقة التي قيَّمت دور ميزوبروستول قبل الجراحة في الوقاية من نزف الخلاص طريق الإعطاء تحت اللسان، والذي يرتبط بارتفاعٍ سريعٍ في التركيز ومستوى أقل ثباتاً من الطريق الشرجي. بالمقابل، تمَّت دراسةُ العديد من جرعات ميزوبروستول عبر الشرج المختلفة للتحقُّقِ من دورهِ في الوقاية من حدوث نزف الخلاص بعد الولادة القيصرية، وقد أثبتت أنَّ كلّاً من جرعة 400 مكغ وجرعة 800 مكغ مفيدةٌ في هذا الغرض، لكنَّ الدراسات التي قارنت بين الجرعتين قليلةٌ جداً.

وجدت دراسة (Elsedeek et al) [71] التي شملت 400 امرأة حامل بتمام الحمل خضعن لولادة قيصرية انتقائية أنَّ إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول قبل الجراحة مقارنةً بإعطاء السواغ قد قلَّل من مقدار النزف أثناء الجراحة وخلال الـ 24 ساعة التالية. كان مقدار الانخفاض في الهيماتوكريت عند إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج أقلّ مقارنةً مع إعطاء السواغ (−4.62% مقابل −8.15%).

خلصت دراسة (Chaudhuri et al) [72] التي ضمَّت 200 امرأة حامل بتمام الحمل خضعن لولادة قيصرية انتقائية إلى أنَّ إعطاء 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج مقارنةً بإعطاء أوكسيتوسين تسريب وريدي قد قلَّل بشكلٍ هامٍ إحصائياً من مقدار النزف أثناء الجراحة ومقدار النزف خلال الـ 8 ساعات التالية. حدث نزف الخلاص المعرَّف بأنَّه فقد دم > 1000 مل لدى 1.05% من مجموعة ميزوبروستول ولدى 6.38% من مجموعة أوكسيتوسين دون فرق هام إحصائياً. كان مقدار الانخفاض في الخضاب بعد الجراحة في مجموعة ميزوبروستول الشرجي أقلّ مقارنةً بمجموعة أوكسيتوسين دون فرق هام إحصائياً (−0.93% مقابل −1.14%).

في الدراسات التي قارنت توقيت إعطاء ميزوبروستول، أظهرت دراسة (Ragab et al) [73] أنَّ إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة بالمقارنة مع إعطائه بعد الجراحة قد قلَّل من مقدار النزف أثناء الجراحة (570 ± 240 مل مقابل 844 ± 270 مل). كان مقدار الانخفاض في الخضاب عند إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة أقلّ مقارنةً مع إعطائه بعد الجراحة. كذلك أظهرت دراسة (Maged et al) [74] أنَّ إعطاء 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة بالمقارنة مع إعطائه بعد إغلاق البطن قد قلَّل من مقدار النزف أثناء الجراحة وخلال الـ 24 ساعة التالية. كان مقدار الانخفاض في الخضاب عند إعطاء 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة أقلّ مقارنةً مع إعطائه بعد إغلاق البطن (−6.8% مقابل −12.8%).

في الدراسات التي قارنت جرعاتٍ مختلفةٍ من ميزوبروستول الشرجي قبل الولادة القيصرية، شملت دراسة (Sweed et al) [75] 453 امرأة حامل بتمام الحمل خضعن لولادة قيصرية انتقائية. تمَّ تقسيم المريضات عشوائياً لتلقي إمَّا 200 مكغ، 400 مكغ، أو 600 مكغ من ميزوبروستول عبر الشرج. كان فقدُ الدَّمِ أثناءَ العمليَّةِ القيصريَّةِ أعلى في المريضاتِ اللواتي تلقين 200 مكغ من ميزوبروستول (464.6 ± 143.1 مل) مقارنةً باللواتي تلقين 400 مكغ أو 600 مكغ، ومع ذلك، لم يكن هنالكَ فرقٌ هامٌّ إحصائيًّاً في فقدِ الدَّمِ أثناءَ العمليَّةِ القيصريَّةِ بين اللواتي تلقين 400 مكغ (359.3 ± 120.9 مل) و600 مكغ (330.8 ± 133.8 مل).

يمكنُ تفسيرُ انخفاضِ فقدِ الدَّمِ خلال ساعتين من العمليَّةِ القيصريَّةِ لأنَّ الإعطاء عبر الفم وتحت اللسان يسمحُ بالامتصاصِ السَّريعِ والوصولِ إلى مستوى الذروةِ بعد 12 دقيقة، مع عمر نصفي مدتُّهُ 20–30 دقيقة [76]. بالمقابل، يرتبطُ الطَّريقُ المهبليُّ والشرجيُّ بمعدَّلِ امتصاصٍ أبطأ ومستوى ذروة بعد 60 دقيقة [77]. هذا يعني أنَّهُ بنهايةِ العمليَّةِ القيصريَّةِ، يكون ميزوبروستول قد وصلَ إلى أعلى مستوياتِهِ من حيث التوافر البيولوجي [73].

في دراستنا، احتاجت السيداتُ اللواتي تلقينَ 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل القيصرية إلى جرعاتٍ إضافيَّةٍ من مقبضات الرحم (أوكسيتوسين) بشكلٍ أقلَّ مقارنةً بالسيداتِ اللواتي تلقينَ 400 مكغ (7.5% مقابل 18.8%، P= 0.035).

في دراسة (Elsedeek et al) [71]، احتاجت 7% من اللواتي تلقين 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج إلى مقبضات رحم إضافية مقارنةً بـ 18% لدى اللواتي تلقين السواغ (P=0.001). أظهرت دراسة (Ragab et al) [73] حاجةٍ أقلّ لاستخدام مقبضات رحم إضافية عند إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة مقارنةً بإعطاء نفس الجرعة بعد الجراحة (21.8% مقابل 39.7%، P=0.01).

في دراسة (Chaudhuri et al) [72]، احتاجت 11.4% من اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج إلى مقبضات رحم إضافية مقارنةً بـ 14.9% لدى اللواتي تلقين أوكسيتوسين (P=0.482). كذلك أظهرت دراسة (Maged et al) [74] حاجةً أقلّ لاستخدام مقبضات رحم إضافية عند إعطاء 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة مقارنةً بإعطاء نفس الجرعة بعد الجراحة (7% مقابل 21%، P=0.01).

في دراسة (Sweed et al) [75] لم يكن هنالك فرقٌ هامٌّ إحصائيًّاً في الحاجة إلى مزيدٍ من مقبضَّات الرَّحم بين اللواتي تلقين 200 مكغ، 400 مكغ، أو 600 مكغ من ميزوبروستول عبر الشرج قبل العمليَّةِ القيصريَّةِ.

في دراستنا، من ناحية أمان استخدام جرعات ميزوبروستول، حدثت العرواءات والحمَّى لدى المريضات اللواتي تلقين جرعة 800 مكغ من ميزوبروستول الشرجي (15% و11.3%، على الترتيب) أكثر بفرق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات اللواتي تلقين جرعة 400 مكغ (5% و2.5%، على الترتيب) (P<0.05). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث فيما يتعلّق بحدوث الإقياء.

بشكلٍ عامٍّ، يبدو أن ميزوبروستول ليس له آثارٌ جانبيَّةٌ خطيرةٌ، عند استخدامِ الجرعاتِ المناسبةِ والتوقيتِ المناسبِ، لعلاجِ عطالةِ الرَّحم. مع ذلك، فهو يرتبط بمعدلاتٍ أعلى من العرواءاتِ والحمَّى، إلى جانب الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة بالبروستاغلاندينات مثل الغثيان، الإقياء، والإسهال. إنَّ البروستاغلاندين E2 هو وسيطٌ في الحمَّى. يعبرُ البروستاغلاندين E2 الحاجزَ الدموي الدماغي ويعملُ في الخلايا العصبية الحسَّاسةِ للحرارة. يُحفِّزُ بذلكَ الوطاءَ لرفعِ درجةِ حرارةِ الجسمِ عن طريقِ تعزيزِ زيادةِ إنتاج الحرارة وتقليلِ فقدان الحرارة.

بما يتوافقُ مع دراستنا، أظهرت الدراساتُ ازدياداً في التأثيراتِ الجانبيَّةِ لميزوبروستول مع ازدياد الجرعة المستخدمة للوقاية من نزفِ الخلاصِ. أفادت دراسة (Chaudhuri et al) [72] بحدوث العرواءات لدى 8.33% من اللواتي تلقين 800 مكغ ميزوبروستول شرجي أكثر من مجموعة أوكسيتوسين دون فرق في نسبة حدوث الحمى بين المجموعتين.

أظهرت دراسة (Sweed et al) [75] ازدياداً في حدوثِ الآثار الجانبية الوالديَّة مثل الحمَّى والعرواءات مع زيادة جرعة ميزوبروستول المعطى عبر الشرج للوقايةِ من نزف الخلاص قبل العمليَّةِ القيصريَّةِ.

من ناحية النتائجِ الوليدية، لم يكن هنالك فرقٌ هامٌّ إحصائياً في دراستنا بين مجموعتي البحث من ناحية حالة الوليد الصحيَّة المتمثِّلة بمشعر أبغار في الدقيقة الأول (P=0.283) والدقيقة الخامسة (P=0.565) أو حاجةِ الوليدِ إلى دخولِ العنايةِ المشدَّدةِ الوليدية (P= 0.311).

في دراسة (Elsedeek et al) [71]، لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج وإعطاء السواغ من ناحية النتائج الوليدية (مشعر أبغار والحاجة لدخول وحدة العناية المشددة الوليدية). لم تُظهر دراسة (Ragab et al) [73] فرقاً هاماً إحصائياً من ناحية النتائج الوليدية (مشعر أبغار والحاجة لدخول وحدة العناية المشددة الوليدية) بين إعطاء 400 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة مقارنةً بإعطاء نفس الجرعة بعد الجراحة. كذلك لم تبلغ دراسة (Maged et al) [74] عن فرقٍ هامٍ إحصائياً من ناحية النتائج الوليدية (مشعر أبغار والحاجة لدخول وحدة العناية المشددة الوليدية) بين إعطاء 800 مكغ ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة مقارنةً بإعطاء نفس الجرعة بعد الجراحة.

لم تُظهر دراسة (Sweed et al) [75] فرقاً هاماً إحصائياً من ناحية النتائج الوليدية (مشعر أبغار) بين إعطاء 200 مكغ، 400 مكغ، أو 600 مكغ من ميزوبروستول عبر الشرج قبل العمليَّةِ القيصريَّةِ.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

على الرُّغمِ من أنَّ الدراسات السابقة قد أظهرت أنَّ إعطاء ميزوبروستول عبر الشرج قبل الجراحة قد قلَّلَ من النزف عند الولادة القيصرية عند مقارنتهِ بالسواغ أو أوكسيتوسين، فإنَّ الدراسة الحاليَّة لها العديدُ من نقاط القوة، فهي من أوائل الدراسات التي تقارن بين جرعة 400 مكغ وجرعة 800 مكغ.

(1) أثبتت الدراسة أنَّ إعطاءَ ميزوبروستول بجرعة 800 مكغ عبر الشرج قبل الجراحة قد قلَّل من النزف أثناء العمليَّة وبعدها بساعتين بشكلٍ أكثرَ فعاليَّةً من جرعة 400 مكغ.

(2) قلَّل استخدامُ ميزوبروستول بجرعة 800 مكغ عبر الشرج من الحاجةِ إلى مزيدٍ من مقبضَّاتِ الرَّحم بالمقارنةِ مع إعطاء 400 مكغ.

(3) بالرُّغمِ من أنَّ نسبةً أكبر من النساء اللواتي تلقين ميزوبروستول بجرعة 800 مكغ عبر الشرج قد عانين من التأثيراتِ الجانبيَّةِ، تجدرُ الإشارةُ إلى أنَّ هذه التأثيرات كانت محدِّدةً لذاتها ولم تتطلَّب معالجةً نوعيَّةً ولم تؤثِّر على الحالة العامَّةِ للأمِّ أو الحالة الصحيَّةِ للوليد.

التوصيات:

- تقترحُ نتائجُ بحثنا أنَّ استخدام جرعاتٍ أعلى من ميزوبروستول عبر الشرج قبلَ القيصرية يقلِّلُ بشكلٍ هامٍّ من معدَّلِ حدوثِ نزفِ الخلاصِ مع زيادةٍ في التأثيراتِ الجانبيَّةِ. مع ذلكَ، يُعتبَرُ عدد المريضات في البحث قليلاً نسبياً لذلكَ نوصي بإجراءِ دراساتٍ في المستقبل بأعدادٍ أكبرَ قبل التوصيةِ باستخدامِ الجرعاتِ الأعلى.

Reference

1. Lalonde A. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet 2012;117:108-18.
2. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. Am J Obstet Gynecol 2015;213:76. e1-10.
3. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130:e168-86.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Post partum haemorrhage prevention and management (Green-Top guideline no. 52). London: RCOG; 2009. 22.
5. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990e2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1775-812.
6. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health 2014;2:e323-33.
7. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. Lancet 2013;381:1747-55.
8. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 2. CD007412.
9. WHO. Reducing the Global Burden: Postpartum Haemorrhage. Making Pregnancy Safer. 2007
10. Driessen, M.; Bouvier-Colle, M.H.; Dupont, C.; Khoshnood, B.; Rudigoz, R.C.; Deneux-Tharaux, C.; Pithagore6 Group. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: Factors associated with severity. Obstet. Gynecol. 2011, 117, 21–31.
11. Clark, S.L. Obstetric hemorrhage. Semin. Perinatol. 2016, 40, 109–111.
12. Nyfløt, L.T.; Sandven, I.; Stray-Pedersen, B.; Pettersen, S.; Al-Zirqi, I.; Rosenberg, M.; Jacobsen, A.F.; Vangen, S. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: A case-control study. BMC Pregnancy Childbirth 2017, 17, 1–9.
13. Rogers MS, Yuen PM, Wong S. Avoiding manual removal of placenta: evaluation of intra-umbilical injection of uterotonics using the Pipingas technique for management of adherent placenta. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007. 86(1):48-54.
14. Ngwenya, S. Postpartum hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcomes in a low-resource setting. Int. J. Women's Health 2016, 8, 647–650.
15. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jul. 201(1):12.e1-8.
16. Marshall AL, Durani U, Bartley A, et al. The impact of postpartum hemorrhage on hospital length of stay and inpatient mortality: a National Inpatient Sample-based analysis. Am J Obstet Gynecol 2017; 217:344.e1.
17. Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. J Midwifery Womens Health 2010; 55:20.
18. Prata N, Gerdts C. Measurement of postpartum blood loss. BMJ 2010; 340:c555.
19. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14:1.

20. https://www.cmqcc.org/resource/ob-hem-emergency-management-plan-table-chart (Accessed on September 13, 2017).
21. Dahlke JD, Mendoz-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. Am J Obstet Gynecol 2015; 213.e1. Graphic 73412 Version 8.0
22. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. Am J Hematol 2012; 87 Suppl 1:S16.
23. Ruiz Labarta FJ, Pintado Recarte MP, Alvarez Luque A, et al. Outcomes of pelvic arterial embolization in the management of postpartum haemorrhage: a case series study and systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 206:12.
24. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials 2010; 11:40.
25. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017.
26. Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, et al. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. Obstet Gynecol 2009; 113:293.
27. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994; 331:1601.
28. Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins GD. Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:526.
29. Abdel-Razeq SS, Campbell K, Funai EF, et al. Normative postpartum intraabdominal pressure: potential implications in the diagnosis of abdominal compartment syndrome. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:149.e1.
30. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65:109.
31. Rasheed SM, Amin MM, Abd Ellah AH, et al. Reproductive performance after conservative surgical treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet 2014; 124:248.
32. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. Ann Hematol 2012; 91:143.
33. Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, et al. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort. Am J Obstet Gynecol 2014; 210:229.e1.
34. Kadir RA, Kingman CE, Chi C, et al. Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders? Haemophilia 2007; 13:178.
35. Kadir RA, Aledort LM. Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. Clin Lab Haematol 2000; 22 Suppl 1:12
36. Irons DW, Sriskandabalan P, Bullough CH. A simple alternative to parenteral oxytocics for the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet 1994; 46:15.
37. Begley CM, Gyte GM, Devane D, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD007412.
38. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD001808.

39. Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. Anaesth Intensive Care 2012; 40:247.
40. Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. Curr Opin Anaesthesiol 2011; 24:255.
41. Bergum D, Lonnée H, Hakli TF. Oxytocin infusion: acute hyponatraemia, seizures and coma. Acta Anaesthesiol Scand 2009; 53:826.
42. Soltani H, Hutchon DR, Poulose TA. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD006173.
43. Baskett, T. Management of the third stage of labor: a survey of practice among Canadian obstetricians. J Soc Obstet Gynecol Can 1992; 14:61.
44. Phillips CA, Kinch RA. Management of the third stage of labor: a survey of practice among Texas obstetricians. Tex Med 1994; 90:44.
45. Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, et al. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2012; 119:293.
46. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E. Imtramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labor. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD009331.
47. Saito K, Haruki A, Ishikawa H, et al. Prospective study of intramuscular ergometrine compared with intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33:254.
48. Archer TL, Knape K, Liles D, et al. The hemodynamics of oxytocin and other vasoactive agents during neuraxial anesthesia for cesarean delivery: findings in six cases. Int J Obstet Anesth 2008; 17:247.
49. Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. Br J Anaesth 2010; 104:338.
50. Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. BMJ 2011; 343:d4661.
51. Mori R, Nardin JM, Yamamoto N, et al. Umbilical vein injection for the routine management of third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD006176.
52. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD005456
53. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD005457.
54. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD007872.
55. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2004; :CD000201.
56. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD000494.
57. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 2. CD007412
58. Durocher J, Bynum J, León W, et al. High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. BJOG 2010; 117:845.

59. Enakpene CA, Morhason-Bello IO, Enakpene EO, Arowojolu AO and Omigbodun AO. Oral misoprostol for the prevention of primary postpartum hemorrhage during third stage of labor. J. Obstet. Gynaecol. Res. (2007) 33: 810-817.
60. Elati A, Weeks A. Risk of fever after misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2012; 120:1140.
61. Elati A, Elmahaishi MS, Elmahaishi MO, et al. The effect of misoprostol on postpartum contractions: a randomised comparison of three sublingual doses. BJOG 2011; 118:466.
62. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD008982.
63. Hundley VA, Avan BI, Sullivan CJ, Graham WJ. Should oral misoprostol be used to prevent postpartum haemorrhage in home-birth settings in low-resource countries? A systematic review of the evidence. BJOG 2013; 120:277.
64. Shojai R, Desbrière R, Dhifallah S, Courbière B, Ortega D, d›Ercole C, and Boubli L. Rectal misoprostol for postpartum hemorrhage [in French]. Gynecol. Obstet. Fertil. (2004) 32: 703-7.
65. Chong YS, Su LL and Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. Obstet. Gynecol. Surv. (004) 59: 128-40.
66. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. Int J Gynaecol Obstet 2013; 121:186.
67. Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, Romero R. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2013; 209:40.e1.
68. Anandakrishnan S, Balki M, Farine D, et al. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. Can J Anaesth 2013; 60:1054
69. El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Misoprostol for third stage of labour. Lancet. 1996; 347(9010): 1257.
70. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. Int J Gynaecol Obstet. 2007; 99(Suppl 2): S160–7.
71. Mervat S.-E.-A. Elsedeek. Impact of preoperative rectal misoprostol on blood loss during and after elective cesarean delivery. International Journal of Gynecology and Obstetrics 118 (2012) 149–152.
72. Picklu Chaudhuri, Gita Basu Banerjee, Apurba Mandal. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. International Journal of Gynecology and Obstetrics 109 (2010) 25–29.
73. Ahmed Ragab, Rafik Barakat, Mohamed A. Alsammani. A randomized clinical trial of preoperative versus postoperative misoprostol in elective cesarean delivery. Int J Gynecol Obstet (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.057.
74. Maged AM, Fawzi T, Shalaby MA, Samy A, Rabee MA, Ali AS, Hussein EA, Hammad B, Deeb WS. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Oct;147(1):102-107.

75. Sweed, M., El-Said, M., Abou-Gamrah, A. and Ali, M. Comparison between 200, 400 and 600 microgram rectal misoprostol before cesarian section: A randomized clinical trial. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45: 585-591. https://doi.org/10.1111/jog.13883
76. Fiala C, Aronsson A, Granath F, et al. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. Hum Reprod 2005;20:3414–8.
77. Ercan CM, Coksuer H, Karasahin KE, et al. Comparison of different preoperative sublingual misoprostol regimens for surgical termination of first trimester pregnancies: a prospective randomized trial. J Reprod Med 2011;56:247–53.