

PROJEYE GENEL BAKIŞ

Postpartum Kanama İçin Misoprostol: Araştırma Aşamasından Gerçeklere Geçiş

Gynuity Health Projects ve ortakları çeşitli klinik ortamlarda postpartum kanamayı (PPK) önleme ve tedavi etmede misoprostolün güvenliğini, etkinliğini ve uygunluğunu doğrulamaya yardımcı olmak için Bill & Melinda Gates Vakfı'nın desteğiyle 2004 yılından bu yana bir program üzerinde çalışmaktadır. 2009 yılında, Gynuity, ortakları ile işbirliği içerisinde araştırmanın kalan sorularına yanıt vermek, toplum bazı dahil olmak üzere misoprostol uygulamalarıyla ilgili operasyonel ve hizmet sunumu ile ilgili meseleleri ele almak ve politikaları ve klinik uygulama kılavuzlarını kanıtları daha iyi yansıtacak ve doğru kullanımı teşvik edecek şekilde değiştirmek için bir izlem girişimi başlattı.

GENEL BİLGİ

PPK'yı önlemek ve tedavi etmek için oldukça basit çözümler olsa da, PPK dünya genelinde anne ölümlerinin başlıca nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda PPK'ya bağlı ölümler nadiren görülür — hemen hemen hepsi gerekli becerilere sahip sağlık personelinin ilaç tedavisi, kan nakli ve acil cerrahi gibi uygun klinik müdahalelerde bulunabildiği hastanelerde doğum yapmaktadır. Buna karşılık birçoğu evde veya yeterli donanımın olmadığı sağlık merkezlerinde doğum yapan gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar için bu tür müdahaleler çoğu zaman ya yoktur ya da düşük kalitededir.

PPK'nın en yaygın nedeni doğumdan sonra rahmin yeteri kadar kasılmaması anlamına gelen uterus atonisidir. Uterus atonisine bağlı PPK'yı önlemeye ilişkin tedavi standardı doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimidir (AMTSL).¹ Standart birinci basamak tedaviler uterotonik ilaç kullanımı, uterus masajı ve iki elle bası yapmadır. . Oksitosin PPK'yı önleme ve tedavi etmede en yaygın olarak kullanılan ilaçtır.

Bir prostaglandin olan misoprostol, kaynağın kısıtlı olduğu yerlerde uterus atonisine bağlı PPK yönetimi için oksitosin kullanıma kıyasla çeşitli potansiyel avantajlar sunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılır, oldukça ucuzdur, soğutucu olmadan taşınır saklanabilir ve enjeksiyon olmadan uygulanabilir. Ancak kısa bir süre öncesine kadar, belirli bir rejim ve uygulama şekli tavsiye etmek veya yerel sağlık merkezlerinde ve düşük düzeyli sağlık

hizmeti sağlayıcıları tarafından kullanımını onaylamak için araştırmalar yetersizdi.

2009 yılına kadar Gynuity Health Projects ve arkadaşları PPK'yı önleme ve tedavi etmede misoprostolün potansiyelini değerlendirmek için beş büyük ölçekli randomize-kontrollü çalışmayı tamamlamıştır. Bu çalışmaların sonucunda misoprostolün kadınlar için güvenliği, etkinliği, uygulanabilirliği ve kabul edilebilirliğine ilişkin bilgileri geliştirdi. . Bu çalışmalar önemli bilgi boşluklarının doldurulmasına yardımcı oldu ve bunların sonuçları global politikaları ve klinik rehberleri güncellemede ve netleştirmede kullanılacaktır. Önemli bulgular arasında şunlar sayılabilir:



PPK'yı önlemek için oral misoprostol (600 mcg) düşük düzeyli sağlık hizmeti sağlayıcılar tarafından güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilir (Mobeen ve arkadaşları, 2010). Kuzeybatı Pakistan'daki toplum temelli yapılan bu çalışma, 600 mcg misoprostol oral dozajın güvenli ve etkin olduğunu, oksitosinin olmadığı ve erişilemediği yerlerde PPK'yı önlemede kullanılabileceğini ve ara ebelerin doğru kullanımı konusunda eğitilebileceğini ortaya koyan daha önceki bulguları (Hoj ve arkadaşları, 2005; Derman ve arkadaşları, 2006; Walraven ve arkadaşları, 2005) desteklemiştir.

¹ Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi (genellikle AMTSL olarak kısaltılır) uterotonik ilaç (genellikle oksitosin), kontrollü kord traksiyonu ve uterus masajını içeren bir dizi klinik müdahaledir.

PPK görülen kadınlarda, dil altı misoprostol (800 mcg) güvenli, etkin ve kabul edilebilir bir tedavidir (Winikoff ve arkadaşları, 2010; Blum ve arkadaşları, 2010). Beş ülkede (Burkina Faso, Ekvador, Mısır, Türkiye ve Vietnam) yapılan bu çalışmalar PPK tedavisinde misoprostolün etkinliğine ilişkin bugüne kadarki en büyük kanıtı sağlamıştır. Sonuçlar, 800 mcg dil altı misoprostolün uterotonik profilaksisinin doğumun üçüncü evresinde rutin olarak uygulandığı ve uygulanmadığı yerlerde postpartum kanamayı kontrol etmede işe yaradığını göstermiştir.

PPK'yı tedavi etmede oksitosin alan kadınlar için ayrıca misoprostol kullanımı ek fayda sağlamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün iş birliğiyle Arjantin, Güney Afrika, Mısır,

Tayland ve Vietnam'da yapılan büyük ölçekli bir çalışma PPK tedavisinde konvansiyonel uterotonik ilaç olarak aynı anda 600 mcg dil altı misoprostolün kullanımının hiçbir faydası olmadığını göstermiştir (Widmer ve arkadaşları, 2010). Güney Afrika, Uganda ve Nijerya'da yapılan ve PPK'yı önlemede ek misoprostol kullanımını değerlendiren başka bir çalışma (Hofmyer ve arkadaşları, 2011) da herhangi bir faydası olmadığını göstermiştir. Her iki çalışmada misoprostol artan yan etkilerle ilişkilendirilmiştir.

YENİ AŞAMA: ARAŞTIRMADAN GERÇEĞE

Gynuity'nin araştırma çalışmaları misoprostolün PPK'yı önleme ve tedavi etme potansiyelini destekleyen güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak bilimsel, programatik ve politik bazı sorular hâlâ yanıtlanmayı beklemektedir (aşağıdaki tabloya bakınız). Gynuity özellikle yerel sağlık merkezlerinde ve düşük düzeyli tedavi merkezlerinde misoprostolün PPK'yı önleme ve tedavi etmedeki kanıt bazlı kullanımıyla ilgili operasyonel ve hizmet sunumu ile ilgili kritik meseleleri ele almaktadır.

Gynuity ayrıca ulusal ve uluslararası politika, teknik yardım ve klinik uygulamaları bu yeni kanıtları doğru şekilde yansıtmak biçimde etkilemeyi amaçlamaktadır.

Temel faaliyet alanları şunlardır:

1. Toplum tabanlı araştırma

Misoprostol ve Uniject®: Yeni araştırma misoprostolün ve Uniject® oksitosin cihazının program etkinliğini karşılaştıracaktır. Dört büyük toplum tabanlı randomize çalışma, birinci basamak merkezlerde ve evde yapılan doğumlarda Uniject® aracılığıyla uygulanan oksitosine karşı misoprostolün güvenliği, etkinliği, uygulanabilirliği ve kabul edilebilirliğini test edecektir.

PPK'yı önleme modelleri: Misoprostol için mevcut hizmet sunum modelleri PPK'nın primer olarak önlenmesine odaklanmıştır. . Bu çalışmanın hedefi, iki toplum temelli stratejiyi karşılaştırmaktır; ya doğum sırasında PPK birincil önlenmesi için evrensel 600 mcg oral misoprostol kullanılması veya PPK'nın ikincil önlenmesi için 350 mL kan kaybı olan kadınlara selektif 800 mcg dil altı misoprostol uygulaması

Maliyet analizi: PPK'yı önlemek için misoprostole odaklanan büyük ölçekli programların maliyeti ve avantajlarıyla ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. PPK önleme ve tedavisine ilişkin seçili modellerin maliyet analizini yapacağız.

Ne Biliyoruz?	Cevaplanmayan Araştırma Soruları, Sonraki Aşamada Ele Alınacaktır
Misoprostolün hastane ortamında etkili olduğu görülmüştür.	<i>Misoprostol toplum bazlı ortamlarda etkili olabilir mi?</i> <ul style="list-style-type: none"> Misoprostol araştırma ortamları dışında PPK'yı önlemede rutin bir şekilde uygulanabilir mi? Düşük düzeyli sağlık merkezlerinde ve evde doğumlarda PPK tedavisinde 800 mcg dil altı doz güvenli mi?
Misoprostol kullanımı ateş ile ilişkilendirilmiştir.	<i>Düşük doz, etkinliği sürdürürken yan etkileri azaltabilir mi?</i> <ul style="list-style-type: none"> 600 mcg dil altı doz kullanımı için kanıt tabanı oluşturmaya değer mi?
PPK'yı önleme ve tedavide etmede misoprostolün işe yaradığı görülmüştür.	<i>Misoprostol aynı kadında hem PPK'yı önlemede hem PPK tedavisinde kullanılabilir mi?</i> <ul style="list-style-type: none"> Misoprostol hem PPK'yı önleme VE hem de tedavi edilmesinde kullanımında etkisi nedir? Başarılı bir PPK önleme VE tedavi etme modelinin unsurları nelerdir? Yan etkiler tolere edilebilir mi?
Misoprostol, Uniject® aracılığıyla oksitosin ve AMTSL bileşenleri PPK'yı önlemede etkili olabilir.	<i>Sınırlı kaynaklar evrensel birincil önleme veya hedeflenen ikincil önleme konusunda en iyi şekilde kullanılıyor mu?</i> <ul style="list-style-type: none"> Misoprostol ile PPK bakımının iki farklı toplum modelinin klinik sonuçları, program uygulanabilirliği, maliyeti ve kabul edilebilirliği nelerdir? <p><i>Bu girişimlerin her birinin programla ve maliyetle ilgili etkinliği nedir?</i></p>

Kendi kendine uygulama: Evde doğum sırasında PPK'yı önlemede kadınların misoprostolü kendi kendilerine uygulamasının etkinliği konusundaki veriler sınırlıdır. Bir randomize çalışma, bu gibi yerlerde kendi kendine uygulamanın etkinliğini test edecektir.

2. Klinik araştırma

Misoprostol ve ateş: Önceki bir çalışmada, Ekvador'da PPK tedavisi için 800 mcg dil altı misoprostol uygulanan çalışma katılımcıları arasında olağandışı oranlarda yüksek ateş gözlenmiştir. Çalışmalar azaltılmış bir misoprostol dozunu (600 mcg) ve bunun Ekvador'daki yükselmiş vücut ısısı ile ilişkisini ve diğer yüksek kesimlerde yaşayanlar ve/veya Anddağlarında yaşayan toplumlarda 800 mcg dozunu inceleyecektir.

Misoprostol ile PPK'yı önleme ve tedavi etmenin güvenliği: PPK'yı önleme için kullanılan ve kanama gelişen yine aynı kadını tedavi etmede kullanılan misoprostolün güvenlik ve etkinlik profili bilinmemektedir. İleri araştırmalar profilaktik ve terapötik amaçlar için tekrarlanan doz uygulamasının güvenliği ve etkinliğini değerlendirecektir.

İntravenöz (IV) ve intramüsküler (IM) yoldan uygulanan oksitosin: Önceki çalışmalar, AMTSL'nin bir parçası olarak IM ve IV şekilde uygulanan oksitosine ilişkin verileri birleştirmiştir. Son analizler iki yöntemin aynı derecede başarılı olmadığını göstermiştir. Araştırmamız bu iki uygulama yöntemini karşılaştıracaktır.

PPK tedavisi için ihtiyaç göstergelerinin geliştirilmesi: Gynuity'nin önceki çalışmaları 500 mL'den fazla kan kaybeden kadınların neredeyse %50'sinin tedavi edilmese bile morbidite yaşamadığı, bu göstergenin PPK için değerine ilişkin şüphelere yol açtığını göstermiştir. Liverpool Üniversitesi ve DSÖ'nün iş birliği ile uluslararası PPK tanımı olarak 500 mL göstergesinin uygunluğunu değerlendirmek için doğum sonrası kanama şekilleri ve anne sağlığı sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemeyi planlamaktayız. Ayrıca bir kadının tedaviye ihtiyacı olup olmadığını belirlemede daha faydalı olabilecek diğer klinik göstergeleri de değerlendireceğiz.

3. Politika ve savunma

Materyal gelişimi: Bir izleyici kitlesi için PPK'ya ilişkin mevcut araştırma bulgularını özetleyen klinik ve politik materyallerin geliştirilmesi. Bu materyaller arasında orta düzeyli hizmet sağlayıcılar için PPK'ya ilişkin güncel klinik yönetm rehberleri geliştirilen politika özeti ve diğerleri sayılabilir.

Teknik destek vereberlik: Hizmet sunum programları tasarlamak ve uygulamak, faaliyetlerini takip edip değerlendirmek ve en son araştırmayı anlamak için devlet kurumlarına ve uluslararası kuruluşlara araç ve bilgi sağlama.

Politika değişikliği: Ulusal düzeydeki esansiyel ilaç listeleri ve ülke düzeyindeki normları güncellemek için potansiyel sözcüleri ve stratejileri belirleyerek ülke düzeyinde PPK için misoprostolü desteklemeye ilişkin politika değişikliği yapma arayışında olma.

Savunuculuk mesajı: PPK'yı önleme ve yönetmede misoprostol kullanımına ilişkin mesajları uyumlu hale getirmek ve yaymak için uluslararası ve bölgesel kilit paydaşlarla iş birliği içinde kanıta dayalı bir savunuculuk gündemi ve iletişim planı hazırlama.

Düzenleyici makamların onayı/tescili: PPK endikasyonları için misoprostolün tescili, onayı ve/veya kullanımını teşvik etmek amacıyla devlet kurumları ve misoprostol ürünlerini üreten ilaç şirketleri ile iş birliği.



REFERANSLAR

Blum, J., Winikoff, B., Raghavan, R., Dabash, R., Cherine Ramadan, M., Dilbaz, B., Dao, B., Durocher, J., Yalvac, S., Diop, A., Dzuba, I. G., Ngoc, N.T.N. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Receiving Prophylactic Oxytocin: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 217–23.

Derman, R.J., Kodkany, B.S., Goudar, S.S., Geller, S.E., Naik, V.A., Bellad, M.B., Patted, S.S., Patel, A., Edlavitch, S.A., Hartwell, T., Chakraborty, H., Moss, N. "Oral Misoprostol in Preventing Postpartum Haemorrhage in Resource-poor Communities: A Randomised Controlled Trial." *Lancet* 368 (2006): 1248–53.

Durocher, J., Bynum, J., León, W., Barrera, G., Winikoff, B. "High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol." *BJOG* (May 2010); 117:845–852.

Høj, L., Cardoso, P., Nielsen, B.B., 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." *BMJ* 331 (2005): 723.

Hofmeyr, G.J., Fawole, B., Mugerwa, K., Godi, N. P., Blignaut, Q., Mangesi, L., Singata, M., Brady, L., Blum, J. "Administration of 400 µg of Misoprostol to Augment Routine Active Management of the Third Stage of Labor." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 112, no. 2 (2011): 98–102. doi:10.1016/j.ijgo.2010.08.019

Mobeen, N., Durocher, J., Zuberi, N. F., Jahan, N., Blum, J., Wasim, S., Walraven, G., Hatcher, J. "Administration of Misoprostol by Trained Traditional Birth Attendants to Prevent Postpartum Haemorrhage in Homebirths in Pakistan: A Randomised Placebo-Controlled Trial." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Epub December 2010. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02807.x

Widmer, M., Blum, J., Hofmeyr, G.J., Carroli, G., Abdel-Aleem, H., Lumbiganon, P., Ngoc, N.T.N., Wojdyla, D., Thinkhamrop, J., Singata, M., Mignini, L.E., Abdel-Aleem, M. A., Thach, T.S., Winikoff, B. "Misoprostol as Adjunct Treatment to Standard Uterotonics for Treatment of Post-partum Haemorrhage: A Multicentre, Double-Blind Randomised Trial." *Lancet* 375, no. 9728 (2010): 1808–13.

Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N.T.N., León, W., Raghavan, S., Medhat, I., Chi, H. T. K., Barrera, G., and Blum, J. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Not Exposed to Oxytocin During Labour: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 210–16.

BİRLİĞİ YAPILAN ORAGNİZASYONLAR

Gynuity çeşitli ortak kurumlar, Sağlık Bakanlıkları ve bağımsız araştırmacılar ile iş birliği yapmaktadır. Bu önemli ortaklar arasında aşağıdakiler sayılabilir:

Ağa Han Kalkınma Ağı

ChildFund International

Concept Foundation

Family Care International

Guttmacher Institute

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)

Uluslararası Nüfus Hizmetleri (PSI)

Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco

Illinois Üniversitesi, Chicago

Liverpool Üniversitesi

Dünya Sağlık Örgütü

For further information about this initiative, please contact:

Gynuity
HEALTH PROJECTS

Gynuity Health Projects • 15 East 26th St, Suite 801
New York, NY 10010 USA • pubinfo@gynuity.org

FAMILY CARE
INTERNATIONAL

Family Care International • 588 Broadway, Suite 503
New York, NY 10012 USA • pphproject@familycareintl.org